



Mahidol University
Faculty of Pharmacy

เล่ม 3

สารคลังข้อมูลยา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

Drug Information Bulletin

Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Volume 3

ISBN (e-book): 978-616-622-064-3



สารคลังข้อมูลยา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

เล่ม 3

Drug Information Bulletin

Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Volume 3

สารคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เล่ม 3

Drug Information Bulletin, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Volume 3

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

ตุลาคม 2568

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ

สารคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เล่ม 3 = Drug Information Bulletin, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Volume 3.-- กรุงเทพฯ : หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2568.
182 หน้า.

1. ยา -- ฐานข้อมูล. I. กฤษฎา ศักดิ์ชัยศรี. II. ชื่อเรื่อง

615.10285

ISBN 978-616-622-064-3

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537

บรรณาธิการ: ธีรภัฏ เหลืองมั่นคง

จัดรูปเล่ม: วารุณีย์ บัวทอง

ออกแบบปก: อรณัฐ รัชตพงศ์บวร

จัดทำโดย

หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

447 ถนนศรีอยุธยา แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ 0-2354-4325

รายนามผู้นิพนธ์

กฤษฎา ศักดิ์ชัยศรี ภ.บ., ประด. (เภสัชวิทยา), Ph.D. (Pharmacy)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

กฤษณ์ ธีรพันธุ์เมธี ภ.บ., ภ.ม. (จุลชีววิทยา), Dr.Pharm.Sci. (Molecular Microbiology)

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

จิตตะวัน หิรัญสมบุรณ์ ภ.บ., (บริบาลเภสัชกรรม), General Residency in Pharmacotherapy

อาจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ธนียา เจริญเสรีรัตน์ B.Sc. (Pharmacy), BCP, General residency in Pharmacotherapy,

Specialized residency in Critical Care Pharmacotherapy, Specialized fellowship in Critical Care Pharmacotherapy

อาจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

ธีรภัฏ เหลืองมั่นคง ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชวิทยา), Ph.D. (Biopharmacy), ประด. (เภสัชศาสตร์ชีวภาพ)

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

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

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ปิยะธิดา เมฆสวัสดิชัย ภ.บ.

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

พงศธร มีสวัสดิ์ธรรม ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชวิทยา), Ph.D. (Physiology and Pharmacology)

อาจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

พิชญุตม์ เชียงคำ ภ.บ.

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

วริศรา ปาริชาติกานนท์ ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชวิทยา), Dr.Scient.Med., Ph.D. (Medical Science)

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

วิภากรักษ์ รัตนวิภาณนท์ ภ.บ., ว.ก. (เภสัชบำบัด), General Residency in Pharmacotherapy,

Specialized Residency in Cardiology Pharmacotherapy, Specialized Fellowship in Cardiology Pharmacotherapy

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

วิลาสินี หิรัญพานิช ขาโตะ ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชวิทยา), Ph.D. (Pharmaceutical Sciences)

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ 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 ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศยามล สุขชา ภ.บ., (บริบาลเภสัชกรรม), ว.ก. (เภสัชบำบัด), B.C.P.S

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ศุภทัต ชุมมนวัฒน์ ภ.บ., Pharm.D., อ.ก. (เภสัชบำบัด), Certified Pharmacy Practice Resident,

Certified Specialized Residency in Translational Pharmacogenomics

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สุรศักดิ์ วิชัยโย ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชวิทยา), Ph.D. (Clinical and Experimental Medicine)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

หทัยรัตน์ พานิชขจรกุล ภ.บ.

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

รายนามผู้ประเมินบทความ

ผู้ทรงคุณวุฒิภายนอกมหาวิทยาลัยมหิดล

- ญัฐพล ใจสุภา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
- ตรัย ธารพานิช อาจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- สุวิมล ยี่งู รองศาสตราจารย์ สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
- อาริรัตน์ ลีละธนาฤกษ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ กลุ่มวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

บุคลากรคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

- กฤษฎา ศักดิ์ชัยศรี ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา
- จิราพร เลื่อนผลเจริญชัย รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม
- เจนนิษฐ์ มินวัฒนา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม
- ถาวรีย์ ถิละเวช ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาอาหารเคมี
- ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์ รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม
- อีรติ์ เหลืองมั่นคง รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา
- ผกากรอง วนไพศาล ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาจุลชีววิทยา
- พงศธร มีสวัสดิ์สม อาจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา
- พิษญา ดิลกพัฒน์มงคล ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม
- มัลลิกา ไตรเดช ชมนาวัง รองศาสตราจารย์ ภาควิชาจุลชีววิทยา
- วริสรา ปาริชาติกานนท์ รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา
- วสุ สุภรัตนสิทธิ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาสรีรวิทยา
- วิภารักษ์ รัตนวิภาณนท์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม
- วิลาสินี หิรัญพานิช ขาโตะ รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา
- ศยามล สุขชา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม
- ศาสวัต วิศาลศิริกุล ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชเคมี
- ศุภทัต ชุมนมวัฒน์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม
- ศุภรัตน์ สุวิชาพานิชย์ อาจารย์ ภาควิชาชีวเคมี
- สุรศักดิ์ วิชัยโย ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา

คำนำ

หลังจากที่คลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ได้นำบทความการศึกษาต่อเนื่องมารวบรวมเป็นเล่มและเผยแพร่ให้กับผู้อ่านทุกท่านได้เข้าถึงโดยไม่คิดค่าใช้จ่ายไปแล้วทั้งสองเล่ม บัดนี้คลังข้อมูลยาได้ดำเนินการจัดทำ “สารคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เล่ม 3” ในรูปแบบหนังสืออิเล็กทรอนิกส์ (e-book) เสร็จสิ้นเรียบร้อยแล้วสำหรับบทความการศึกษาการต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ในเล่มนี้นี้พนธ์โดยคณาจารย์และผู้ทรงคุณวุฒิมากมาย เผยแพร่ให้กับสมาชิกของคลังข้อมูลยาผ่านเว็บไซต์ <https://pharmacy.mahidol.ac.th/DIC> ตลอดปี พ.ศ. 2566 ทำให้เนื้อหาในเล่มนี้มีความหลากหลาย และน่าจะเป็นประโยชน์สำหรับผู้สนใจไม่น้อยไปกว่าเล่มที่ผ่านมา

คลังข้อมูลยามีความพยายามเป็นอย่างยิ่งที่จะนำเสนอบทความทางวิชาการที่สมบูรณ์ที่สุดมาอย่างสม่ำเสมอเป็นเวลากว่า 27 ปี สำหรับบทความที่เผยแพร่ในเล่ม 3 นี้ ผู้นี้พนธ์ได้ปรับปรุงความสมบูรณ์ของเนื้อหาและการเรียบเรียง โดยใช้ผลการประเมินและแนะนำจากผู้ทรงคุณวุฒิของสถาบันการศึกษาทางเภสัชศาสตร์ทั้งภายในและภายนอกมหาวิทยาลัยมหิดลอย่างน้อย 4 ท่านต่อเรื่อง ในโอกาสนี้คลังข้อมูลยาจึงขอขอบพระคุณผู้ทรงคุณวุฒิทุกท่านที่ได้ให้คำแนะนำอย่างดีมาโดยตลอด

รศ.ดร.ภก.ธีรภัฏ เหลืองมั่นคง

บรรณาธิการ

หัวหน้าหน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
การล้างไตทางช่องท้อง: หลักพื้นฐานสำหรับเภสัชกร (Peritoneal Dialysis: A Basis for Pharmacist) ชิตตะวัน หิรัญสมบูรณ์ และ ศยามล สุขชา	1
บทบาทของยากระตุ้นเอนไซม์ soluble guanylate cyclase สำหรับรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด สุรศักดิ์ วิชัยโย	12
แนวทางการใช้ยาสำหรับป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ตาม NCCN Guideline 2022 พิษณุตม์ เชียงคำ, หทัยรัตน์ พานิชจรกุล, ปิยะธิดา เมฆสวัสดิชัย และ วริศรา ปาริชาติกานนท์	25
ยายับยั้งเอนไซม์ฟอสโฟไดเอสเทอเรส (Phosphodiesterase Inhibitors) กฤษฎา ศักดิ์ชัยศรี	40
รู้จัก postbiotics: อาหารเสริมชนิดใหม่? ปิยทิพย์ ชันตยาภรณ์	52
ยาสำหรับป้องกันการกลับไปตี้อัลกอฮอล์ซ้ำและบทบาทของเภสัชกรในประเทศไทย ศุภทัต ชุมนุญวัฒน์	63
ยาที่มีฤทธิ์ต้าน proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) กับบทบาทใน โรคหัวใจและหลอดเลือด วิจารณ์ รัตน์วิภาณนท์	78
การกำหนดขนาดยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง Antimicrobial dosing in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy วีระชัย ไชยจามร และ ธนียา เจริญเสรีรัตน์	91
Pharmacologic management of painful diabetic peripheral neuropathy พงศธร มีสวัสดิ์สม	103
เอสทีทรอล (estetrol: E4) ฮอโมนเอสโตรเจนธรรมชาติชนิดใหม่สำหรับยาคุมกำเนิด วิลาสินี หิรัญพานิช ชาโตะ	118
การป้องกันและรักษาอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบน จากยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ อีริตต์ เหลืองมั่นคง	128
วัคซีนไข้เลือดออกเดงกี กฤษณ์ ธีรพันธุ์เมธี และ ปิยทิพย์ ชันตยาภรณ์	144
คำถามท้ายบท	154
ดัชนี	178



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-001-01-2566

จำนวน 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 19 มกราคม 2566

วันที่หมดอายุ: 18 มกราคม 2567

การล้างไตทางช่องท้อง: หลักพื้นฐานสำหรับเภสัชกร (Peritoneal Dialysis: A Basis for Pharmacist)

ชิตตะวัน หิรัญสมบุรณ์

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

ศยามล สุขชา

ภ.บ., (บริบาลเภสัชกรรม), ว.ภ. (เภสัชบำบัด), B.C.P.S

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

การล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis, PD) เป็นการบำบัดทดแทนไตรูปแบบหนึ่งในผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย นับตั้งแต่การเริ่มต้นนโยบายล้างไตทางช่องท้องเป็นทางเลือกแรก (PD first policy) ของประเทศไทย อัตราการเพิ่มขึ้นของการล้างไตทางช่องท้องเพิ่มสูงขึ้นอย่างมากในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา หลักการล้างไตทางช่องท้องทั้งวิธี continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) หรือชนิดที่ใช้เครื่องมือช่วยในการเปลี่ยนเข้าออกของน้ำยาล้างไต เช่นวิธี automated peritoneal dialysis (APD) ล้วนอาศัยหลักการที่คล้ายคลึงกันในการกำจัดของเสียในเลือดผู้ป่วย ทั้งนี้มีประเด็นที่หลากหลายซึ่งเกี่ยวข้องกับการใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง ได้แก่ กลไกการแลกเปลี่ยนสาร ความคงสภาพของยาหลังการผสมยาในน้ำยาล้างไต และเภสัชจลนศาสตร์ของยา ซึ่งส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงผลลัพธ์ทางคลินิกที่แตกต่างไปจากผู้ป่วยทั่วไป

คำสำคัญ

การบำบัดทดแทนไต, การล้างไตทางช่องท้อง, เภสัชจลนศาสตร์, สรีรวิทยาการแลกเปลี่ยนสาร

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายสรีรวิทยาของเยื่อบุช่องท้อง ทฤษฎีการแลกเปลี่ยนสาร กลไกของการจัดสารของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องได้
2. อธิบายเภสัชจลนศาสตร์และปัจจัยที่ส่งผลต่อการใช้ยาในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องได้
3. สามารถประยุกต์ใช้หลักการสรีรวิทยา และเภสัชจลนศาสตร์เพื่อใช้ในการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องได้

บทนำ

โรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 นับว่าเป็นระยะสุดท้ายของโรคไตเรื้อรัง (end stage kidney disease, ESKD) ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการบำบัดทดแทนไต เพื่อบรรเทาภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่เกิดจากโรค ซึ่งมีอยู่ 4 วิธี ได้แก่ การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) การล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis, PD) การปลูกถ่ายไต (kidney transplantation) และการรักษาแบบประคับประคอง (comprehensive conservative management)¹ จากความชุกของผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดทั้งหมดทั่วโลก พบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 11 ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง² ส่วนข้อมูลของประเทศไทยจากรายงานข้อมูลการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทย พ.ศ. 2563³ พบความชุกของผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอยู่ที่ 34,467 ราย จากจำนวนผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตทั้งหมด 170,774 ราย (ประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต) ปริมาณของผู้ป่วยในประเทศไทยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องเพิ่มมากขึ้นตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 เป็นต้นมา เนื่องจากนโยบาย “PD first policy” ที่ให้วิธีการล้างไตทางช่องท้องเป็นวิธีแรกสุดที่ควรเลือกในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตหากไม่มีข้อห้ามใช้ แต่ในปัจจุบันผู้ป่วย

สามารถที่จะมีส่วนร่วมในการตัดสินใจร่วมกับทีมแพทย์ในการเลือกวิธีการบำบัดทดแทนไต การให้ข้อมูลทั้งผลดีหรือผลเสียที่ถูกต้อง และครบถ้วนของบุคลากรทางการแพทย์มีบทบาทสำคัญเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยตัดสินใจเลือกวิธีการบำบัดทดแทนไตให้เหมาะสมกับตัวผู้ป่วยมากที่สุด

การล้างไตทางช่องท้องนั้นมีข้อดีหลายอย่างเมื่อเทียบกับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เช่นสามารถทำได้ง่ายโดยผู้ป่วยสามารถล้างไตทางช่องท้องได้เองในที่อยู่อาศัย รวมถึงการล้างไตทางช่องท้องยังสามารถรักษาสมาดุลของการไหลเวียนเลือดให้คงที่ได้ดี โดยสามารถกำจัดสารกลุ่มโมเลกุลขนาดกลางและใหญ่ได้ มีการคงความสามารถของไต (residual kidney function) ได้นานกว่า และผู้ป่วยอาจไม่ต้องจำกัดเรื่องการรับประทานอาหารมากเท่ากับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ส่วนข้อเสียสำหรับการล้างไตทางช่องท้องก็มีเช่นกัน ได้แก่ การติดเชื้อที่ทำให้เกิดเยื่อบุช่องท้องอักเสบ (peritonitis) หรือที่ตำแหน่งของสายล้างไต (exit site infection) ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง การสูญเสียโปรตีนออกมาทางผนังหน้าท้อง และต้องใช้เวลาในการล้างไตทางช่องท้องมากกว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม⁴ โดยเมื่อพิจารณาจากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันนั้นพบว่าการเลือกวิธีการฟอกเลือดทั้งการล้างไตทางช่องท้องหรือการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีอัตราการเสียชีวิตที่ไม่แตกต่างกัน แต่การรอดชีวิตในช่วงปีแรกของการล้างไตทางช่องท้องและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยจะมีมากกว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม⁵

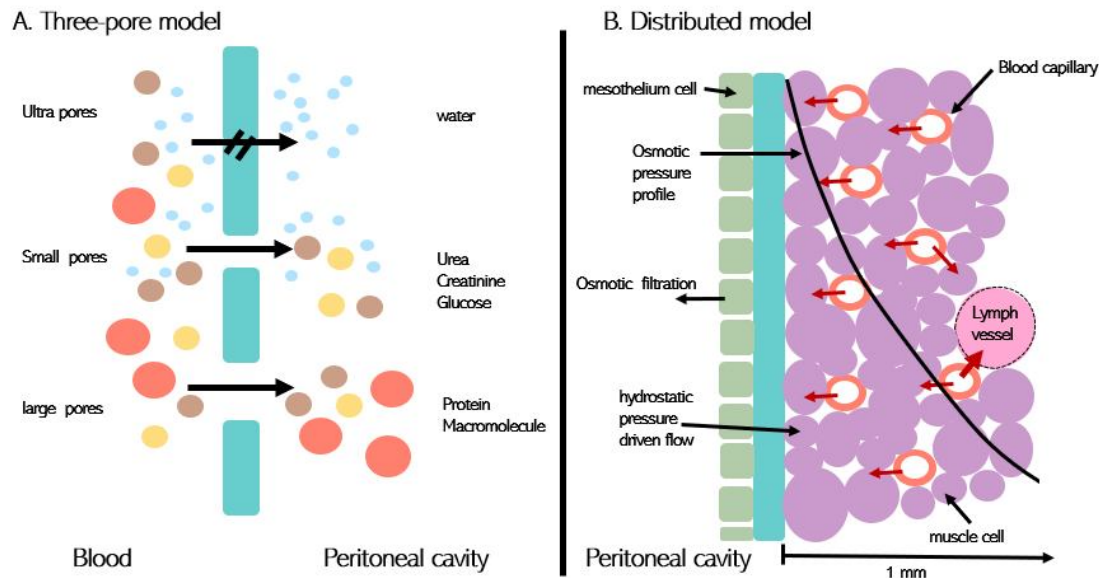
รูปแบบของล้างไตทางช่องท้องมีหลายวิธี เช่นการล้างไตทางช่องท้องที่ทำได้โดยตัวผู้ป่วยหรือผู้ดูแลเองโดยวิธี continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) โดยผู้ป่วยจะใช้เวลาล้างไตตลอดทั้งวัน (24 ชั่วโมง) และมีการเปลี่ยนน้ำยาล้างไต 4 ครั้งต่อวัน หรือการล้างไตโดยใช้เครื่องมือในการเปลี่ยนเข้าออกของน้ำยาล้างไตที่เรียกว่า automated peritoneal dialysis (APD) ซึ่งวิธี APD มักจะค้างน้ำยาในช่องท้องเพียงแค่รอบละ 2 ชั่วโมง แต่มีการเปลี่ยน

รอบน้ำยาที่ถี่กว่าวิธี CAPD โดยสามารถกำหนดได้ว่าจะให้ทำการล้างไตเฉพาะช่วงเวลากลางคืนอย่างเดียวที่เรียกว่า nocturnal intermittent PD (NIPD) หรือจะให้มีการค้ำน้ำยาในช่องท้องเพิ่มเติมในช่วงเวลากลางวันซึ่งเรียกวิธีนี้ว่า continuous cyclic PD (CCPD)⁶ สำหรับการเลือกวิธีการล้างไตแบบใดขึ้นกับภาวะของผู้ป่วยแต่ละราย ร่วมกับการตัดสินใจของแพทย์ผู้ดูแล

สรีรวิทยาของเยื่อช่องท้องและกลไกในการกำจัดสาร^{7,8,9}

เยื่อช่องท้อง (peritoneum) เป็นเนื้อเยื่อที่คลุมอยู่โดยรอบช่องท้องโดยมีพื้นที่ผิวทั้งหมดใกล้เคียงกับพื้นผิวของร่างกาย (body surface area) หรือคิดเป็น 1-2 ตารางเมตรในผู้ใหญ่ โดยเยื่อช่องท้องแบ่งออกได้เป็น 2 ส่วน คือ parietal peritoneum ครอบคลุมผนังช่องท้องและกะบังลม ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 20 ของพื้นที่ผิวทั้งหมด กับ visceral peritoneum ครอบคลุมอวัยวะภายในช่องท้อง โดยคิดเป็นร้อยละ 80 ของพื้นที่ผิวเยื่อช่องท้องทั้งหมด โดยทฤษฎีที่ใช้อธิบายการแลกเปลี่ยนสารทางการล้างไตทางช่องท้องมีอยู่ 2 ทฤษฎีหลัก คือ ทฤษฎี three-pore model ซึ่งอธิบายถึงความแตกต่างขนาดของรูที่ใช้ในการแลกเปลี่ยนสารของชั้นเอนโดทีเลียม 3 ชนิดคือ 1) รูขนาดใหญ่ (large pores) มีรัศมีอยู่ที่ 20-30 นาโนเมตร ใช้ในการแลกเปลี่ยนสารโมเลกุลใหญ่เช่น อัลบูมิน และโปรตีนอื่น ๆ ซึ่งเป็นรูที่ใช้ในการแลกเปลี่ยนสารที่มีปริมาณร้อยละ 5-8 ของปริมาณทั้งหมด 2) รูขนาดเล็ก (small pores) มีรัศมีอยู่ที่ 4-6 นาโนเมตร เป็นรูที่ใช้ในการแลกเปลี่ยนน้ำ และสารโมเลกุลเล็ก เช่น

โซเดียม โพแทสเซียม ยูเรีย ครีเอตินีน และเป็นรูที่มีปริมาณมากที่สุดโดยพบประมาณร้อยละ 90-93 ของปริมาณทั้งหมด และ 3) รูขนาดเล็กมาก (ultrapores) รัศมีอยู่ที่ 0.2-0.4 นาโนเมตร ซึ่งรูนี้ก็คือช่องอควาพอริน 1 (aquaporin 1, AQP1) ที่ใช้ในการขนส่งได้แค่น้ำเท่านั้น¹⁰ โดยในช่วงปีแรกของการเริ่มทำการล้างไตทางช่องท้องนั้นผู้ป่วยจะมีปริมาณของรูขนาดต่าง ๆ ไม่เปลี่ยนแปลงในแต่ละบุคคล ทำให้การแลกเปลี่ยนสารเกิดได้อย่างสมบูรณ์ แต่สภาพของเยื่อช่องท้องนั้นจะเสื่อมลงเมื่อระยะเวลาผ่านไปรวมทั้งหากในภายหลังผู้ป่วยมีการติดเชื้อในช่องท้อง จะส่งผลให้เยื่อช่องท้องเสียสภาพไป ส่งผลให้การแลกเปลี่ยนสารเกิดได้ไม่สมบูรณ์ ส่วนอีกทฤษฎี คือ ทฤษฎี distributed model ซึ่งมาจากการสันนิษฐานว่าหลอดเลือดฝอยที่มาบริเวณเยื่อช่องท้องนั้นจะมีระยะทางห่างจากเซลล์ชั้น mesothelium ที่แตกต่างกัน การขนส่งสารจึงมีปัจจัยในเรื่องระยะทางที่เกิดขึ้นกับความหนาแน่นของหลอดเลือดที่มาเลี้ยง โดยผลรวมของพื้นที่ทั้งหมดที่ใช้ในการขนส่งสารจะกลายเป็นพื้นที่ผิวที่มีประสิทธิภาพ (effective surface area) ในการแลกเปลี่ยนสาร โดยพบว่าในผู้ป่วยที่มีผนังเยื่อช่องท้องทางกายวิภาคเท่ากันอาจมีปริมาณหลอดเลือดและพื้นที่ผิวช่องท้องที่มีประสิทธิภาพแตกต่างกันได้ ซึ่งการติดเชื้อในช่องท้องหรือการแช่ท้องที่นานด้วยน้ำยาที่มีน้ำตาลเดกซ์โตรสปริมาณสูงจะเพิ่มปริมาณหลอดเลือดที่มาที่เยื่อช่องท้องเพิ่มขึ้นทำให้เพิ่มพื้นที่ผิวช่องท้องที่มีประสิทธิภาพ และเกิดการแลกเปลี่ยนสารที่มากขึ้นได้ โดยในความเป็นจริงผลของการแลกเปลี่ยนสารทางเยื่อช่องท้องนั้นอธิบายจากการใช้ทั้งสองทฤษฎีร่วมกัน และรูปภาพแสดงทฤษฎีทั้งสองวิธีแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 การแลกเปลี่ยนสารตามทฤษฎี three-pore model (รูป 1A) และการแลกเปลี่ยนสารตามทฤษฎี distributed model (รูป 1B)⁷

สรีรวิทยาของการแลกเปลี่ยนสารด้วยการลำเลียงทางช่องท้องนั้นมียุทธศาสตร์ทั้งหมด 3 วิธีคือ

1) การเคลื่อนที่ของสาร (solute transport)

เป็นการเคลื่อนที่ของสารแบบสองทิศทางระหว่างหลอดเลือดฝอยของเยื่อช่องท้องกับน้ำในช่องท้องด้วยวิธีการแพร่ (diffusion) เป็นหลัก ซึ่งจะมีการแพร่ของสารจากบริเวณที่มีความเข้มข้นสูงไปยังบริเวณที่มีความเข้มข้นของสารต่ำกว่า ตัวอย่างเช่น การแพร่ของยูเรียจากหลอดเลือดที่มีปริมาณของยูเรียสูงไปยังน้ำยาล้างช่องท้องที่ไม่มีส่วนประกอบของยูเรียเลย ซึ่งการแพร่จะเกิดได้สูงสุดหลังจากขั้นตอนเติมน้ำยาล้างไตเสร็จ เนื่องจากเป็นช่วงเวลาที่มีความแตกต่างของความเข้มข้นสูงสุด และอัตราการแพร่จะเกิดน้อยลง เนื่องจากความแตกต่างของความเข้มข้นจะค่อย ๆ ลดน้อยลง เมื่อเวลาผ่านไป ปัจจัยที่มีผลให้เกิดการแลกเปลี่ยนด้วยวิธีนี้มากขึ้นได้แก่ ปริมาณของเยื่อช่องท้องที่สัมผัสกับน้ำยาล้างไต ปริมาณหลอดเลือดที่ไหลเวียนบริเวณนั้น ขนาดโมเลกุลของสาร ความชอบของเมมเบรนในการให้สารผ่านเข้าออก (intrinsic permeability of the peritoneal membrane) การเพิ่มปริมาณน้ำยาล้างไต (dialysate) จะเป็นการเพิ่มการขนส่ง

ของสารให้มากขึ้นจากการไปเพิ่มการสัมผัสกันของน้ำยาและเยื่อช่องท้อง ส่วนการให้ dopamine ทางหลอดเลือดดำหรือ nitroprusside ทางช่องท้องของสัตว์ทดลองพบว่ายาทั้งคู่ที่มีฤทธิ์ทำให้ปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงผนังช่องท้องเพิ่มขึ้นและเพิ่มพื้นผิวของการแลกเปลี่ยนสาร จึงมีผลเพิ่มการกำจัดยูเรีย และครีเอตินินได้ ส่วนการอักเสบในเยื่อช่องท้องจะเป็นการเพิ่มปริมาณเลือดและพื้นที่ผิวในการแลกเปลี่ยนสารซึ่งส่งผลทำให้การแลกเปลี่ยนสารเกิดได้มากขึ้นเช่นกัน

2) อัลตราฟิльтраชัน (ultrafiltration, UF)

Ultrafiltration (UF) คือการเคลื่อนที่ของน้ำในหลอดเลือดออกมาสู่ช่องท้องโดยอาศัยสมบัติของน้ำยาล้างไตที่มีส่วนประกอบของสาร crystalloid (เช่น น้ำตาลกลูโคสหรือกรดอะมิโน) และสาร colloid (เช่น icodextrin) ซึ่งการดึงน้ำออกจะมีสัดส่วนที่มากที่สุดหลังจากขั้นตอนการเติมน้ำยาเสร็จ เนื่องจากเมื่อเวลาผ่านไปน้ำยาในสารกลุ่ม crystalloid โดยเฉพาะน้ำตาลกลูโคสจะถูกดูดซึมเข้าไปในร่างกายผ่านทางหลอดเลือดหรือระบบน้ำเหลือง ทำให้ความเข้มข้นสารในช่องท้องลดลง ซึ่งการเพิ่มปริมาณความเข้มข้นของน้ำยาล้างไตให้มีปริมาณน้ำตาลที่สูงขึ้นพบว่าสามารถช่วยเพิ่มปริมาณของ

UF ได้โดยมีความสัมพันธ์กันเป็นเส้นตรง นอกจากนี้การเปลี่ยนมาใช้น้ำยาล้างไตสูตรที่มีสาร icodextrin ซึ่งเป็นสารโมเลกุลใหญ่ที่มีขนาดอยู่ระหว่าง 13,000 ถึง 19,000 ดาลตัน จะทำให้มีการดูดซึมเข้าไปในหลอดเลือดที่ช้าและน้อยกว่าน้ำตาลกลูโคสทำให้คงความสามารถในการรักษาความแตกต่างของแรงดันออสโมติกไว้ได้นานยิ่งขึ้น ทำให้การดึงน้ำมีประสิทธิภาพเพิ่มสูงขึ้นได้ สำหรับชนิดและส่วนประกอบของน้ำยาล้างไตที่นิยมใช้กันในปัจจุบัน แสดงในตารางที่ 1 โดยปัจจัยที่อาจมีผลรบกวนในกระบวนการนี้ได้แก่ความสามารถในการให้น้ำผ่าน (hydraulic conductance) ปริมาณพื้นที่ผิวเยื่อช่องท้องที่มีประสิทธิภาพในการแลกเปลี่ยนสาร ค่า reflection coefficient ของสารออสโมติก ความแตกต่างของความดัน hydrostatic และ oncotic เป็นต้น⁷

3) การดูดซึม (absorption)

ในระหว่างที่น้ำยาล้างไตค้างอยู่ในช่องท้องจะมีการดูดกลับผ่านระบบน้ำเหลือง (lymphatic system) กับเนื้อเยื่อบริเวณข้างเคียงเกิดขึ้นตลอดเวลา ซึ่งการดูดซึมกลับด้วยน้ำเหลืองนั้นจะขึ้นอยู่กับ การเคลื่อนที่ของกะบังลม และความดันภายในช่องท้องเป็นหลัก โดยพบว่า การดูดซึมกลับในเพศชายจะเกิดขึ้นประมาณ 60-90 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง ซึ่งแบ่งเป็นผ่านทางระบบน้ำเหลือง 10-20 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง และผ่านเนื้อเยื่อข้างเคียง 50-80 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง จากข้อมูลพบว่าในผู้ที่มีการดูดซึมกลับมากจะมีการขจัดของสารและ UF ที่ลดต่ำลง⁷

ผลของการกำจัดสารออกทางกรล้างไตผ่านช่องท้องเป็นผลสุทธิของทั้ง 3 กระบวนการที่กล่าวมาแล้วข้างต้น โดยเกิดจากการรวมกันของการเคลื่อนที่ของสารกับอัลตราฟิลเตรชันแล้วหักลบด้วยการดูดซึม

การกำหนดความเพียงพอของการล้างไตทางช่องท้อง

การบ่งบอกว่าการล้างไตทางช่องท้องของผู้ป่วยมีความเพียงพอหรือไม่เป็นสิ่งสำคัญ เนื่องจากการลด

โอกาสที่ผู้ป่วยจะมีการคั่งของของเสีย เช่น การคั่งของยูเรียที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะพิษจากยูเรียในเลือดสูงได้ แม้ว่าสารหลายชนิดสามารถก่อให้เกิดอาการ uremic symptoms แต่ในเวชปฏิบัติปัจจุบันมักใช้ยูเรีย เพื่อเป็นตัวแทนบ่งบอกการกำจัดของเสียสารโมเลกุลขนาดเล็ก โดยการคำนวณหาค่าเคทีโอเวอร์วี (Kt/V)¹⁴ ของยูเรียโดยคำนวณเป็นเวลาต่อสัปดาห์ หรือ weekly Kt/V ซึ่งเกิดจากผลรวม Kt/V ของการล้างไตทางช่องท้องบวกกับ Kt/V ของไตเดิมในผู้ป่วยที่ยังมีปัสสาวะออกมากกว่า 100 มิลลิลิตรต่อวัน ซึ่งแนวทางการรักษาของ International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) ปี ค.ศ. 2020¹⁵ ได้กำหนดค่า weekly Kt/V ยูเรียควรมากกว่า 1.7 เพื่อลด uremic symptoms และอีกค่าหนึ่งที่แนะนำให้นำมาใช้เพื่อร่วมประเมินคือ การกำจัดครีเอตินินต่อสัปดาห์ (weekly creatinine clearance) แต่ในปัจจุบันยังไม่มีค่าเป้าหมายที่แนะนำทั้งจากแนวทางของ ISPD หรือแนวทางของประเทศไทย

เภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง^{7,16,17,18}

หลังได้รับยาทางการรับประทาน และทางหลอดเลือดดำ

1) การดูดซึมยาและชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยาชนิดรับประทานในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องนั้น ข้อมูลยังมีค่อนข้างจำกัด แต่พบว่าการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นเหมือนกับในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายคือ การบวมของทางเดินอาหารที่เพิ่มมากขึ้น ซึ่งส่งผลเพิ่มการดูดซึมยาในกลุ่มยาที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic drugs) แต่จะลดการดูดซึมของยาที่ชอบน้ำ (hydrophilic drugs) และการที่มียูเรียในปริมาณมากจะมีผลเปลี่ยนแปลง pH หรือการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร และอาจทำให้มีการคลืนไส้ อาเจียนที่มากขึ้นทำให้มีผลต่อการดูดซึมยาจากการรับประทานได้ ส่วนในเรื่องของการจับกันของโปรตีนและยา (protein binding) นั้นในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องอาจมีการสูญเสียโปรตีนไปในขณะล้างไตได้ จึงอาจทำให้ปริมาณยาในรูปอิสระมีมากขึ้น โดยยาในกลุ่ม acidic drug มักจะจับกับโปรตีนได้น้อยลง

จากการที่มีอัลบูมินลดลง หรือโครงสร้างของอัลบูมินที่ใช้ในการจับกับยาในภาวะปกติมีการเปลี่ยนแปลงไป ส่วนยาในกลุ่ม basic drug ซึ่งจะจับกับโปรตีน α 1-acid glycoprotein (α 1-AGP) มักจะมีการจับที่มากขึ้นในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรัง เพราะระดับของ α 1-AGP มีมากขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้

2) ปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution, Vd) นั้นถึงจะมีค่าคงที่ แต่ก็สามารถเปลี่ยนแปลงได้เมื่อมีปัจจัยอื่นมาเกี่ยวข้อง เช่น ความอ้วน ปริมาณโปรตีนในร่างกาย อายุ เพศ การทำงานของไตหรือปริมาณน้ำในร่างกาย

โดยในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องอาจพบภาวะน้ำเกิน ซึ่งจะมีผลเปลี่ยนแปลง Vd ของยา แต่จากข้อมูลปัจจุบันพบว่า ยาส่วนใหญ่จะมี Vd ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องไม่ต่างจากผู้ป่วยปกติ ยกเว้นยาบางชนิดที่มีข้อมูลว่ามี Vd เพิ่มขึ้น เช่น sulfamethoxazole (0.55 เทียบกับ 0.14-0.36 ลิตรต่อกิโลกรัมในผู้ป่วยปกติ) และ cefoxitin (0.27 เทียบกับ 0.16 ลิตรต่อกิโลกรัมในผู้ป่วยปกติ)¹⁶ โดยพบว่าเหตุผลหลักที่ยากลุ่มนี้มี Vd เพิ่มขึ้นอาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีโปรตีนในเลือดที่น้อยกว่าผู้ป่วยปกติ

ตารางที่ 1 แสดงชนิดและส่วนประกอบของน้ำยาล้างไต (dialysate) ที่นิยมใช้ในปัจจุบัน^{11,12,13}

น้ำยา (บริษัท)	สารออสโมติก	ความเข้มข้น (%)	pH	GDPs	บัฟเฟอร์	ข้อดี	ข้อเสีย
Dianeal [®] (Baxter)	Dextrose	1.5, 2.5, 4.25	5.2	สูง	Lactate	ผลิตง่าย ราคาถูก	pH ต่ำ ความเข้ากันได้ทางชีวภาพกับเมมเบรนต่ำ พบอาการปวดหลังใส่น้ำยา
Extraneal [®] (Baxter)	Icodextrin	7.5	5.6	ต่ำ	Lactate	รักษาสสมบัติการดึง UF ได้นาน ลดโอกาสเกิดน้ำตาลในเลือดสูง	pH ต่ำ ใช้ได้เพียงวันละครั้ง พบโอกาสเกิดการแพ้
Nutrineal [®] (Baxter)	Amino acids	1.1	6.7	ไม่มี	Lactate	ไม่มีกลูโคสเป็นส่วนประกอบ ปกป้องเมมเบรนได้ เพิ่มสารอาหารได้	pH ต่ำ ใช้ได้เพียงวันละครั้ง
Physioneal [®] (Baxter)	Dextrose	1.5, 2.5, 4.25	7.4	ต่ำ	Lactate & Bicarbonate	pH เท่ากับร่างกาย เข้ากับเมมเบรนได้ดี ลดอาการปวดหลัง	เพิ่มการได้รับกลูโคส
Balance [®] (Fresenius)	Glucose	1.5, 2.3, 4.25	7.0	ต่ำ	Lactate	เข้ากับเมมเบรนได้ดี อาจช่วยลดโอกาสการติดเชื้อในช่องท้อง	เพิ่มการได้รับกลูโคส
BicaVera [®] (Fresenius)	Glucose	1.5, 2.3, 4.25	7.4	ต่ำ	Bicarbonate	pH เท่ากับร่างกาย เข้ากับเมมเบรนได้ดี ช่วยรักษาภาวะเลือดเป็นกรดได้	เพิ่มการได้รับกลูโคส
Gambrosol [®] Trio (Fresenius)	Glucose	1.5, 2.5, 3.9	6.5	ต่ำ	Lactate	เข้ากับเมมเบรนได้ดี	pH ต่ำ เพิ่มการได้รับกลูโคส

GDPs=glucose degradation products, UF=ultrafiltration

3) การเปลี่ยนสภาพยา (metabolism) ในปัจจุบันยังไม่พบข้อมูลที่ชัดเจนว่าการล้างไตทางช่องท้องส่งผลกระทบกับกระบวนการในขั้นตอนการเปลี่ยนสภาพยาหรือไม่ แต่มีการคาดการณ์ว่าการสูงขึ้นของไซโตไคน์ (cytokine) พาราไทรอยด์ฮอร์โมน (parathyroid hormone, PTH) และภาวะยูเรียเป็นพิษ (uremic toxins) อาจมีผลลดการทำงานของเอนไซม์ไซโทโครม P450 (cytochromes) ในตับและในทางเดินอาหาร^{7,16,19,20} ซึ่งอาจส่งผลต่อการเปลี่ยนสภาพยาได้ อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอสำหรับทางการนำไปใช้ทางคลินิก

4) การกำจัดยา (elimination) ทางไตประกอบไปด้วย 2 กระบวนการคือ การกรองออกมาทางโกลเมอรูลัส (glomerular filtration) และการขับทิ้งที่ท่อไต (tubular secretion) ซึ่งการกำจัดยาจะเกิดได้น้อยลงเมื่อการทำงานของไตลดลง ในทางเวชปฏิบัตินั้นจะใช้ค่าปริมาณปัสสาวะที่มากกว่า 100 มิลลิลิตรต่อวัน เพื่อบ่งบอกว่าผู้ป่วยยังมีการทำงานของไตเหลืออยู่ (residual renal function) ซึ่งจะมีผลในการกำจัดยาทางคลินิก แต่ถ้าผู้ป่วยมีปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 100 มิลลิลิตรต่อวัน การกำจัดยาทางไตจะถือว่าน้อยมากจนไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก ในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องจะมีช่องทางการขจัดยาออกเพิ่มได้อีกช่องทางหนึ่งคือจากการล้างไต ซึ่งโดยปกติในการพิจารณาขนาดของการล้างไตทางช่องท้องนั้นมักตั้งเป้าหมายให้มีค่ากำจัดยูเรีย (urea clearance) อยู่ที่ประมาณ 10 มิลลิลิตรต่อนาที่ ซึ่งยาส่วนใหญ่ก็มีขนาดโมเลกุลที่ใหญ่กว่ายูเรียจึงสามารถคาดการณ์ว่ายาก็จะถูกขจัดออกผ่านการล้างไตทางช่องท้องด้วยอัตรา 5-7.5 มิลลิลิตรต่อนาที่¹⁷

สำหรับปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการขจัดยาออกโดยการล้างไตทางช่องท้อง มีดังนี้

- อัตราการไหลของน้ำยาล้างไต (dialysate flow rate)¹⁸

อัตราการไหลเป็นปัจจัยสำคัญในการกำจัดสาร โดยเฉพาะสารโมเลกุลขนาดเล็กเพราะการกำจัดสารกลุ่มนี้

ขึ้นกับอัตราการไหลของน้ำยาเป็นหลัก (dialysate flow-dependent) อัตราการไหลอาจเกิดได้เร็วขึ้นในผู้ที่ใช้วิธีการล้างแบบ APD เนื่องจากมีการเปลี่ยนรอบของน้ำยาที่ถี่กว่ารูปแบบ CAPD ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการขจัดสารโมเลกุลขนาดเล็กได้มากกว่า โดยการศึกษาของ Manley และคณะ²¹ ที่เปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านจุลชีพในผู้ที่ล้างไตแบบ APD และ CAPD พบว่าผู้ป่วยที่ทำการล้างไตแบบ APD จะมี dialysate flow rate และอัตราการกำจัดยาทางช่องท้องที่มากกว่ากลุ่ม CAPD อย่างไรก็ตามปริมาณของยาที่พบในน้ำยาล้างไตภายหลังจากช่วงเวลาของการรักษา (APD ใช้เวลาประมาณ 8-10 ชั่วโมง และใน CAPD ใช้เวลาประมาณ 24 ชั่วโมง) นั้นพบว่าไม่ต่างกัน

- ขนาดโมเลกุลของสาร และความชอบจับกับโปรตีน

โดยทั่วไปยาที่มีโมเลกุลขนาดเล็กประมาณ 100 ถึง 700 ดาลตัน จะถูกขจัดออกผ่านทางช่องท้องได้ง่ายเมื่อเทียบกับยาที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น vancomycin, insulin หรือ erythropoietin stimulating agents ซึ่งยิ่งหากยามีขนาดโมเลกุลที่เล็กร่วมกับการจับกับโปรตีนในเลือดน้อยก็ยิ่งเพิ่มโอกาสในการขจัดสารออกทางช่องท้องที่มากขึ้น โดยในตารางที่ 2 แสดงถึงคุณสมบัติของยาที่สามารถขจัดออกได้ง่ายทางการล้างไตทางช่องท้อง¹⁷

สำหรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง โดยทั่วไปพบว่าการให้ยาเสริม (supplement dose) ระหว่างการล้างไตหรือภายหลังการล้างไตทางช่องท้องยังไม่มีความเป็นอันเนื่องมาจากการขจัดยาจะส่งผลกระทบทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญก็ต่อเมื่อยาถูกขจัดออกไปจากการล้างไตมากกว่าร้อยละ 30 ของการขจัดยาทั้งหมดจากร่างกาย ร่วมกับค่า Vd ของยานั้นต้องมีค่าที่น้อยกว่า 1 ลิตรต่อกิโลกรัม แต่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในระยะสุดท้าย การขจัดยาทั้งหมดจากเลือดจะมีค่าอยู่สูงกว่า 20-30 มิลลิลิตรต่อนาที่ โดยยาทั่วไปจะถูกขจัดออกผ่านการล้างไตทางช่องท้องด้วยอัตรา 5-7.5 มิลลิลิตรต่อนาที่¹⁸ และ Vd ของยาที่เปลี่ยนแปลงไปเฉพาะในผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย มักจะมีค่ามากกว่า 1 ลิตรต่อกิโลกรัม

ดังนั้นการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องจึงสามารถใช้ขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย ยกเว้นยาชนิดนั้นจะมีคุณสมบัติที่ส่งผลต่อการขจัดยาออกจากการล้างไตทางช่องท้องดังกล่าวมาข้างต้น

หลังการได้รับยาทางช่องท้อง

การได้รับยาทางช่องท้อง (intraperitoneal, IP) เป็นอีกหนึ่งช่องทางในการบริหารยาในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง โดยเฉพาะกลุ่มยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาการติดเชื้อในช่องท้อง ซึ่งในแนวทางการรักษาการติดเชื้อในช่องท้องของ ISPD ปี ค.ศ. 2022²² ได้แนะนำให้ใช้ยาต้านจุลชีพทางช่องท้องเป็นอันดับแรกหากมีการติดเชื้อเฉพาะในเยื่อช่องท้อง ซึ่งปัจจัยที่มีผลกับการดูดซึมของยาทางช่องท้องมีหลายปัจจัยทั้งที่เกี่ยวข้องกับตัวยา เช่น ขนาดโมเลกุลของยา ปริมาตรการกระจายตัวของยา คุณสมบัติของการขบน้ำหรือขบไขมันของยา ความเป็นประจุของยาจากการที่บริเวณผิวของผนังเยื่อช่องท้องนั้นมีประจุลบ (anionic) จึงอาจจะเพิ่มการดูดซึมของยาที่แสดงความเป็นประจุบวก (cationic) เช่นยาในกลุ่ม aminoglycosides¹⁸ และเกี่ยวข้องกับค่าสังของการล้างไต เช่น อัตราการไหลของน้ำยาล้างไต ชนิดของน้ำยาที่ใช้ และปริมาณของน้ำยาที่ค้างในช่องท้อง เป็นต้น

ความคงสภาพของยาในน้ำยาเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มี

ความสำคัญในผู้ที่ได้รับยาทางช่องท้อง เพราะการผสมยาบางชนิด เช่น vancomycin กับน้ำยาล้างไตที่มีค่า pH เป็นด่างจะทำให้ vancomycin เสื่อมสภาพไปได้โดยจากสรุปข้อแนะนำจากแนวทางการรักษาของ ISPD ปี ค.ศ. 2022 แนะนำการผสม vancomycin ในน้ำยาล้างไตชนิด dextrose สามารถเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องได้ 28 วัน และสามารถผสมกับน้ำยาล้างไตชนิด icodextrin โดยสามารถเก็บไว้ได้ทั้งที่ในอุณหภูมิห้อง (room temperature) และที่ตู้เย็น (under refrigerator) ได้นาน 14 วัน โดยตารางที่ 3 แสดงความเข้ากันได้ และความคงสภาพระยะการเก็บรักษาของยาต้านจุลชีพในน้ำยาล้างไตแต่ละชนิด²²

การให้ยาทางช่องท้องมีทั้งข้อดีและข้อจำกัดหลายประการเมื่อเทียบกับวิธีการบริหารยาแบบอื่น ๆ เช่น การให้ยาทางช่องท้องทำได้ง่ายในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องอยู่เดิม และเป็นช่องทางที่ให้ยาได้ในปริมาณมาก ส่วนผลเสียที่เกิดขึ้นจากการให้ยาริธีนี้ได้แก่ ยาอาจสูญเสียไปได้จากการเกิดเมทาบอลิซึมขั้นแรกที่ยับก่อนดูดซึม และต้องเตรียมยาด้วยวิธีปราศจากเชื้อ เป็นต้น²³ ดังนั้นการพิจารณาเพื่อเลือกช่องทางในการให้ยาของผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรประเมินถึงทั้งผลดีและผลเสียของแต่ละวิธีบริหารยา เพื่อประกอบการตัดสินใจและการติดตามการรักษาไปด้วย

ตารางที่ 2 ปัจจัยของยาที่มีผลต่อการขจัดออกทางการล้างไตทางช่องท้อง¹⁷

คุณลักษณะของยา	ขจัดออกได้มาก	ขจัดออกได้น้อย
ขนาดโมเลกุล	น้อยกว่า 500 ดาลตัน	มากกว่า 1,000 ดาลตัน
ความสามารถในการละลายน้ำ	ละลายน้ำได้ดี	ละลายน้ำไม่ค่อยได้
ปริมาตรการกระจายตัวของยา (Vd)	น้อยกว่า 1 ลิตรต่อกิโลกรัม	มากกว่า 2 ลิตรต่อกิโลกรัม
การจับกันของโปรตีน (protein binding)	ต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ 90)	สูง (มากกว่าร้อยละ 90)
การกำจัดยาทางไต	สูง (มากกว่าร้อยละ 50)	ต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ 50)

Vd = volume of distribution

ตารางที่ 3 แสดงความเข้ากันได้ และความคงสภาพของยาต้านจุลชีพในน้ำยาล้างไต²²

ยาต้านจุลชีพ และการเก็บรักษา		ความเข้ากันได้ของยาต้านจุลชีพกับน้ำยาล้างไต และ ความคงสภาพ*	
		Dextrose-based	Icodextrin-based
Cefazolin	อุณหภูมิห้อง	8 วัน	7 วัน
	ตู้เย็น	14 วัน	ไม่มีข้อมูล
Cefepime	อุณหภูมิห้อง	ไม่มีข้อมูล	
	ตู้เย็น	7 วัน	ไม่มีข้อมูล
Ceftazidime	อุณหภูมิห้อง	4 วัน	2 วัน
	ตู้เย็น	7 วัน	14 วัน
Gentamicin	อุณหภูมิห้อง	14 วัน	
	ตู้เย็น		
Piperacillin/ tazobactam	อุณหภูมิห้อง	ไม่มีข้อมูล	
	ตู้เย็น	7 วัน	
Vancomycin	อุณหภูมิห้อง	28 วัน	14 วัน
	ตู้เย็น	ไม่มีข้อมูล	14 วัน

*ความคงสภาพ (จำนวนวัน) ขึ้นกับชนิดของน้ำยาล้างไต และสภาวะการเก็บรักษาน้ำยาล้างไต

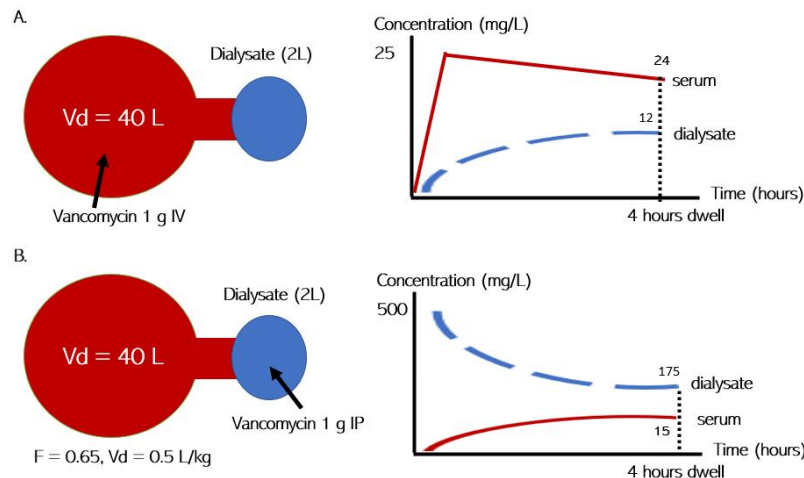
กรณีศึกษาข้อมูลของการให้ vancomycin ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง²⁴

Vancomycin เป็นยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้างต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก โดยทั่วไปจะให้ยาทางหลอดเลือดดำเป็นหลัก แต่การรักษาการติดเชื้อในช่องท้องสามารถให้ยาโดยผสมไปกับน้ำยาล้างไตทางช่องท้องได้ vancomycin จับกับโปรตีนในเลือดประมาณร้อยละ 50 ยามีการกระจายตัวอยู่ในช่วงระหว่าง 0.4-1 ลิตรต่อกิโลกรัม ยกเว้นการกระจายตัวอยู่ที่โกลเมอรูลัสเป็นหลัก จึงทำให้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีค่าครึ่งชีวิตของยาที่ยาวนานขึ้นเป็น 7.5 วัน เมื่อเทียบกับ 4-6 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ vancomycin มีขนาดโมเลกุลเท่ากับ 1,486 กรัมต่อโมล ซึ่งเป็นกลุ่มโมเลกุลขนาดกลาง (middle molecule) การเคลื่อนที่ของยาผ่านทางช่องท้องจะขึ้นกับระยะเวลาของยาที่อยู่ในช่องท้องกับความชอบของเยื่อผนังช่องท้องกับยา โดยในผู้ป่วยที่ล้างไต

แบบ CAPD จะมีค่าชีวประสิทธิผลของการให้ยาในช่องท้องอยู่ที่ประมาณร้อยละ 50-70 และจะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 90 เมื่อผู้ป่วยมีการติดเชื้อในช่องท้อง จากข้อมูลการกำจัด vancomycin ทางช่องท้อง (dialytic clearance) ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อมีค่าอยู่ระหว่าง 1.2-2.4 มิลลิลิตรต่อนาที และถ้าหากมีการติดเชื้อในช่องท้องจะเพิ่มขึ้นเป็น 3.8 มิลลิลิตรต่อนาที (เมื่อคั่งน้ำยาล้างไตน้อยกว่า 5 ชั่วโมง) และเป็น 8.5 มิลลิลิตรต่อนาที (เมื่อคั่งน้ำยาล้างไต 4 ชั่วโมง) ส่วนในกรณีที่ผู้ป่วยล้างไตโดยวิธี APD การดูดซึมยาทางช่องท้องยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเหมือนกับในผู้ป่วย CAPD อย่างไรก็ตามมีข้อมูลการศึกษาของ Edwin Lam และคณะ²⁵ ที่แสดงให้เห็นว่า vancomycin มีอัตราการกำจัดของยาเท่ากับ 13.6 มิลลิลิตรต่อนาที ในระหว่างช่วงที่มีการเปลี่ยนน้ำยา แต่การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดที่เป็นการศึกษาขนาดเล็ก ดังนั้นจึงอาจจะทำให้มีข้อมูลที่ชี้ชัดเพียงว่าการล้างไตแบบ APD มีแนวโน้มของการกำจัด vancomycin มากกว่าแบบ CAPD เนื่องมาจากการเปลี่ยนรอบของน้ำยาที่เร็วกว่า

ความแตกต่างของการให้ vancomycin ในรูปแบบทางหลอดเลือดดำเทียบกับการให้ยาทางช่องท้องโดยการล้างไตแบบ CAPD แสดงในรูปที่ 2¹⁸ ซึ่งพบว่าเมื่อให้ vancomycin ในขนาด 1 กรัมเท่ากัน โดยสมมติค่า Vd ของยาในเลือดเท่ากับ 40 ลิตร การให้ vancomycin ทางช่องท้อง (รูป 2B) จะมีระดับความเข้มข้นของยาในน้ำยาล้างไตซึ่งเป็นตำแหน่งของการติดเชื้อที่สูงกว่าเมื่อเทียบ

กับการให้ทางหลอดเลือดดำ (รูป 2A) ประมาณ 14-15 เท่า แต่การให้ยาทางช่องท้องจะมีผลกับระดับความเข้มข้นยาในเลือดเพียงเล็กน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยาทางหลอดเลือดดำ จากข้อมูลดังกล่าวเป็นเหตุผลหนึ่งที่แนวทางการรักษาการติดเชื้อในช่องท้องโดย ISPD ปี ค.ศ. 2022²² แนะนำให้ยาด้านจุลชีพทางช่องท้องในการรักษาการติดเชื้อในช่องท้อง หากไม่มีการติดเชื้อที่ระบบอื่นของร่างกาย



รูปที่ 2 ความแตกต่างของระดับยาในเลือดและในน้ำยาล้างไต หลังการให้ vancomycin ขนาด 1 กรัมเปรียบเทียบระหว่าง

A : ทางหลอดเลือดดำ (intravenous, IV) กับ B : ทางช่องท้อง (intraperitoneal, IP)¹⁸

F=bioavailability, IP=intraperitoneal, L=liter, mg=milligram, Vd=volume of distribution

dwell=ระยะเวลาในการคั่งน้ำยาล้างไตในช่องท้อง

บทสรุป

การล้างไตทางช่องท้องมีลักษณะของการจัดสารที่อธิบายได้จากหลายทฤษฎีร่วมกัน โดยผลลัพธ์ของการจัดสารเป็นผลมาจากความแตกต่างระหว่างความเข้มข้นของสารอัลตราฟิลเตรชัน และการดูดซึม ซึ่งมีปัจจัยหลายชนิดที่ส่งผลเพิ่มหรือลดการจัดสารทางช่องท้องได้ โดยยาที่ผู้ป่วยได้รับก็จัดเป็นสารชนิดหนึ่งที่สามารถจัดออกได้ด้วยการล้างไตทางช่องท้องในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาทางรับประทานหรือทางหลอดเลือดดำ ในทางกลับกันผู้ป่วยที่ได้รับยาทางช่องท้องจะมีปัจจัยต่าง ๆ ที่จะส่งผลต่อการดูดซึมยาเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตเช่นกัน ดังนั้นเภสัชกรที่ดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้อง

ต้องเข้าใจเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่เปลี่ยนแปลงไปพร้อมกับปัจจัยที่ส่งผลกระทบ เพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจในการให้คำแนะนำเรื่องการใช้อย่างกับทีมสหสาขาวิชาชีพในการดูแลผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องให้ได้ประสิทธิภาพจากยาสูงสุด และมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. คณะอนุกรรมการกำหนดแนวทางการรักษาด้วยการฟอกเลือดและการกรองพลาสมา สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย, คู่มือการรักษาด้วยการฟอกเลือดและการกรองพลาสมาสำหรับผู้ป่วยโรคไต พ.ศ. 2561. [เข้าถึงเมื่อ 13 ธันวาคม 2565]. เข้าถึงจาก <https://www.nephrothai.org/>.

2. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, et al. Epidemiology of peritoneal dialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol.* 2022; 18(12):779-93.
3. คณะอนุกรรมการลงทะเบียนบำบัดทดแทนไต (TRT) สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. ข้อมูลการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทย พ.ศ. 2563 (Thailand Renal Replacement Therapy: Year 2020). [เข้าถึงเมื่อ 14 พฤศจิกายน 2565]. เข้าถึงจาก <https://www.nephrothai.org/wp-content/uploads/2022/06/Final-TRT-report-2020.pdf>.
4. Bailie GR, Eisele G. Continuous ambulatory peritoneal dialysis: A review of its mechanics, advantages, complications, and areas of controversy. *Ann Pharmacother.* 1992; 26(11): 1409-20.
5. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, et al. Epidemiology of haemodialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol.* 2022; 18(6):378-95.
6. Mizuno M, Suzuki Y, Sakata F, et al. Which clinical conditions are most suitable for induction of automated peritoneal dialysis. *Ren Replace Ther.* 2016; 2(46):1-13.
7. Bargman JM, Lerma EV, Rastogi A. Applied peritoneal dialysis: Improving patient outcomes. Springer; 2021.
8. Teitelbaum I. Peritoneal dialysis. *N Engl J Med.* 2021; 385(19):1786-95.
9. บัญชา สิริระพนธ์, เนาวนิตย์ นาทา, ปรมัตถ์ ธิมาไชย, และคณะ. Pocket dialysis. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โครงการตำราวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า; 2565.
10. Perl J, Bargman JM. Peritoneal dialysis: from bench to bedside and bedside to bench. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016; 311(5).
11. García-López E, Lindholm B, Davies S. An update on peritoneal dialysis solutions. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8(4):224-33.
12. Chaudhary K, Khanna R. Biocompatible peritoneal dialysis solutions: do we have one. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(4):723-32.
13. Crawford-Bonadio TL, Diaz-Buxo JA. Comparison of peritoneal dialysis solutions. *Nephrol Nurs J.* 2004; 31(5):499-507.
14. Auguste BL, Bargman JM. Peritoneal dialysis prescription and adequacy in clinical practice: core curriculum 2023. *Am J Kidney Dis.* 2022; S0272-6386(22)00848-4.
15. Brown EA, Blake PG, Boudville N, et al. International society for peritoneal dialysis practice recommendations: prescribing high-quality goal-directed peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2020; 40(3):244-53.
16. Paton TW, Cornish WR, Manuel MA, et al. Drug therapy in patients undergoing peritoneal dialysis clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 1985; 10(5):404-26.
17. Hirata S, Kadowaki D. Appropriate drug dosing in patients receiving peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol.* 2012; 177:30-7.
18. Khanna R, Nolph and Gokal's textbook of Peritoneal dialysis. S.l.: Springer Nature; 2021.
19. Aymanns C, Keller F, Maus S, et al. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(2):314-27.
20. Ladda MA, Goralski KB. The effects of CKD on cytochrome P450-mediated drug metabolism. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016; 23(2):67-75.
21. Manley HJ, Bailie GR. Automated peritoneal dialysis symposium: treatment of peritonitis in APD: pharmacokinetic principles. *Semin Dial.* 2002; 15 (6): 418-21.
22. Li PK-T, Chow KM, Cho Y, et al. ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment. *Perit Dial Int.* 2022; 42(2):110-53.
23. Al Shoyaib A, Archie SR, Karamyan VT. Intraperitoneal route of drug administration: should it be used in experimental animal studies. *Pharm Res.* 2019; 37(1):12.
24. Lam E, Lien YT, Kraft WK, et al. Vancomycin in peritoneal dialysis: clinical pharmacology considerations in therapy. *Perit Dial Int.* 2020; 40(4):384-93.
25. Lam E, Ting Y, Kraft WK, et al. Intraperitoneal pharmacokinetics of vancomycin in patients on automated peritoneal dialysis. *Clin Transl Sci.* 2021; 15(3):649-57.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-002-02-2566

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 16 กุมภาพันธ์ 2566

วันที่หมดอายุ: 15 กุมภาพันธ์ 2567

บทบาทของยากระตุ้นเอนไซม์ soluble guanylate cyclase สำหรับรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด

สุรศักดิ์ วิชัยโย

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

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

จากความเกี่ยวข้องของ nitric oxide-soluble guanylate cyclase-cyclic guanosine monophosphate (NO-sGC-cGMP) pathway ซึ่งช่วยชะลอพยาธิสรีรวิทยาการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดหลายชนิด ประกอบกับข้อจำกัดหลายประการของยากลุ่ม organic nitrates หรือ NO donors จึงมีการพัฒนายาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นโมเลกุลต่าง ๆ ใน NO-sGC-cGMP pathway โดยตรง บทความนี้นำเสนอข้อมูลทางเภสัชวิทยา ผลการศึกษาทางคลินิก และแนวทางการใช้ยากระตุ้นเอนไซม์ sGC ได้แก่ ยา riociguat ซึ่งมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension) และโรคความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงจากการมีลิ่มเลือดอุดตันปอดเรื้อรัง (chronic thromboembolic pulmonary hypertension) และยา vericiguat ที่มีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง นั่นคือ มี left ventricular ejection fraction (LVEF) ต่ำกว่าร้อยละ 45 ที่อาการแย่ง แม้กำลังรักษาโดยใช้ยามาตรฐานจนต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือจำเป็นต้องได้รับยาขับปัสสาวะฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทั้งนี้ ยา riociguat มีค่าครึ่งชีวิตสั้น (8-12 ชั่วโมง) จึงต้องรับประทานวันละ 3 ครั้ง ขณะที่ยา vericiguat มีค่าครึ่งชีวิตยาวกว่า (30 ชั่วโมง) จึงสามารถรับประทานวันละครั้ง อย่างไรก็ตาม ยาทั้ง 2 ชนิด ควรเริ่มใช้ที่ขนาดต่ำแล้วค่อย ๆ เพิ่มขนาดทุก 2 สัปดาห์ จนถึงขนาดยาเป้าหมาย ข้อแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์อีกประการ ได้แก่ ยา riociguat อาศัยเอนไซม์ cytochrome P450 หลายชนิดในกระบวนการเมตาบอลิซึม ขณะที่ยา vericiguat อาศัยเอนไซม์จากกระบวนการเติมหมู่กลูคูโรน (glucuronidation) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบมักเกิดจากผลขยายหลอดเลือดของยา ได้แก่ ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ความดันเลือดต่ำ และกรณีรุนแรงอาจทำให้หมดสติ นอกจากนี้ ห้ามใช้ยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน อีกทั้งห้ามใช้ร่วมกับยา organic nitrates หรือ NO donors หรือยายับยั้งเอนไซม์ phosphodiesterase-5 (PDE-5) เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อความดันเลือดต่ำ

คำสำคัญ

ยากระตุ้นเอนไซม์ soluble guanylate cyclase, โรคความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง, ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

สารคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ISSN 2286-6272

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. ทราบกลไกการออกฤทธิ์ของยากระตุ้นเอนไซม์ soluble guanylate cyclase
2. ทราบเภสัชจลนศาสตร์ของยากระตุ้นเอนไซม์ soluble guanylate cyclase
3. ทราบอาการไม่พึงประสงค์ของยากระตุ้นเอนไซม์ soluble guanylate cyclase
4. ทราบข้อบ่งใช้ และวิธีใช้ยากระตุ้นเอนไซม์ soluble guanylate cyclase

บทนำ

การสร้างหรือการตอบสนองต่อ nitric oxide (NO) ที่ลดลงมีความเกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดหลายชนิด ซึ่งส่งผลให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบรอบหลอดเลือดไม่สามารถคลายตัว (relaxation) ได้อย่างเหมาะสม^{1,2} ดังนั้น ยากลุ่ม organic nitrates (เช่น nitroglycerin) หรือ NO donors (เช่น isosorbide-5-mononitrate และ isosorbide dinitrate) จึงมีบทบาท สำหรับการรักษาโรคเหล่านี้ เช่น ใช้ป้องกันและบรรเทาอาการปวดเค้นหน้าอก (angina pectoris) จากการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงหัวใจลดลงในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดโคโรนารี (coronary heart disease) หรือใช้เป็นยาเสริมสำหรับผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (chronic heart failure) โดยเฉพาะในชาวแอฟริกันผิวดำ (black race) เนื่องจากเชื่อว่าขาด NO มากกว่าชาวยุโรปผิวขาว อีกทั้งมีการศึกษาทางคลินิกแสดงถึงประสิทธิผลของยา isosorbide dinitrate ร่วมกับ hydralazine ที่ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตและการเข้าโรงพยาบาลของผู้ป่วยแอฟริกันผิวดำที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง หรือมีการใช้ยาชนิด nitroglycerin เข้าหลอดเลือดดำเพื่อบรรเทาอาการในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่ความดันเลือดขณะหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure, SBP) สูงกว่า 110 มิลลิเมตรปรอท เป็นต้น^{3,4}

อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มนี้มีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ 1) ยาต้องถูกแปรสภาพโดยเอนไซม์ภายในเซลล์ เพื่อปลดปล่อย NO ซึ่งอาจเกิดได้ไม่สมบูรณ์, 2) ยาปลดปล่อย NO บริเวณหลอดเลือดดำมากกว่าหลอดเลือดแดง (venoselective) จึงลดการไหลกลับของเลือดดำ ส่งผลให้ลดภาระของหัวใจห้องล่างก่อนที่จะเกิดการบีบตัว (preload) เป็นหลัก, 3) ทำให้เกิดการดื้อยา (tolerance) เมื่อใช้เป็นเวลานาน และ 4) NO ที่เกิดขึ้นสามารถทำปฏิกิริยากับ superoxide anion ($O_2^{\cdot-}$) เป็น peroxynitrite ($ONOO^-$) ซึ่งเป็นอนุมูลอิสระที่ส่งผลทำลายสารชีวโมเลกุลภายในร่างกาย (รูปที่ 1)^{2,5} จึงมีการพัฒนายาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นโมเลกุลที่เป็นเป้าหมายของ NO โดยตรง ได้แก่ เอนไซม์ soluble guanylate cyclase (sGC) ภายในเซลล์ เพื่อใช้รักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด^{2,6} ซึ่งอาจช่วยลดข้อจำกัดต่าง ๆ จาก NO donors

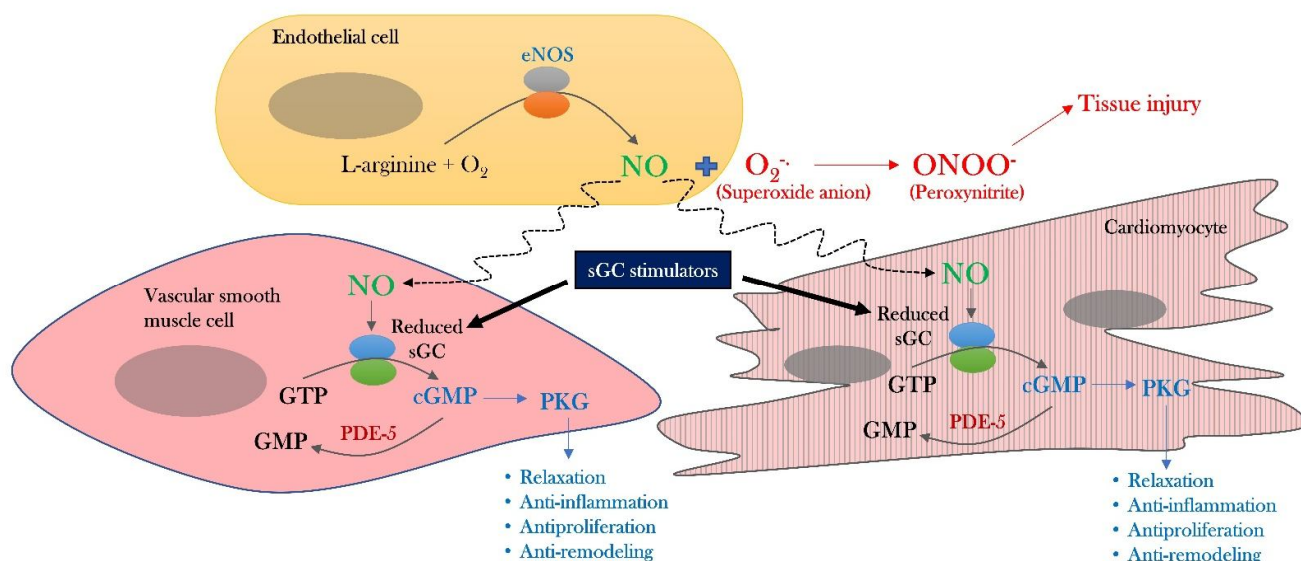
หน้าที่ของ NO-sGC-cGMP signaling pathway ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

เอนไซม์ nitric oxide synthase (NOS) โดยเฉพาะชนิดที่พบในเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) ทำหน้าที่สร้าง NO จาก L-arginine และออกซิเจน⁷ จากนั้น NO อาจออกฤทธิ์ภายในเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดเอง หรือถูกปลดปล่อยออกมาแล้วแพร่เข้าไปออกฤทธิ์ในเซลล์อื่น ๆ ที่อยู่ใกล้เคียง เช่น เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบรอบหลอดเลือด โดย NO จะจับกับ heme บนโครงสร้างของเอนไซม์ sGC ภายในไซโตพลาสซึม แล้วกระตุ้นให้ sGC เปลี่ยน guanosine triphosphate (GTP) เป็น cyclic guanosine monophosphate (cGMP) เพื่อกระตุ้นการทำงานของโปรตีนต่าง ๆ ภายในเซลล์ โดยเฉพาะเอนไซม์ protein kinase G (PKG) แล้วส่งผลทางสรีรวิทยา (รูปที่ 1) เช่น การคลายตัวของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจทำให้หัวใจสามารถรับเลือดได้เต็มที่ หรือการคลายตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบรอบหลอดเลือดทำให้หลอดเลือดขยายตัวแล้วส่งผลลดความดันเลือด เป็นต้น^{6,8} อย่างไรก็ตาม cGMP ถูกทำให้หมดฤทธิ์

โดยเอนไซม์ phosphodiesterase (PDE) โดยเฉพาะ PDE-5 ภายในเซลล์^{6,8}

นอกจากผลขยายหลอดเลือดและการคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจแล้ว เป็นที่ทราบกันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันว่า NO-sGC-cGMP pathway มีผลด้านอื่น (รูปที่ 1) เช่น ด้านการอักเสบ (anti-inflammation), ด้านการเกิดพังผืด (antifibrotic), ลดการเพิ่มจำนวนเซลล์ (antiproliferation) และลดการปรับรูปร่างของหัวใจและหลอดเลือด (anti-

remodeling)^{6,9} ทั้งนี้ การอักเสบ หรือการมีอนุมูลอิสระมากเกินไปจากโรคต่าง ๆ เช่น โรคเบาหวาน ความดันเลือดสูง โรคอ้วน เป็นต้น^{10,11} ส่งผลให้เกิดการทำงานผิดปกติของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelial dysfunction) จึงทำให้การสร้าง NO ลดลง ซึ่งพบว่ามีส่วนส่งเสริมการดำเนินของโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะโรคความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension, PAH)^{12,13} และภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง^{14,15}



รูปที่ 1 บทบาทของ NO-sGC-cGMP pathway ต่อการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด

เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelial cell) มีเอนไซม์ endothelial nitric oxide synthase (eNOS) ซึ่งทำหน้าที่สร้าง nitric oxide (NO) จาก L-arginine และออกซิเจน จากนั้น NO จะถูกปลดปล่อยแล้วกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ soluble guanylate cyclase (sGC) ในรูป reduced ภายในไซโตพลาสซึมของเซลล์ต่าง ๆ เช่น เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (cardiomyocyte) และเซลล์กล้ามเนื้อเรียบรอบหลอดเลือด (vascular smooth muscle cell) โดย sGC จะเปลี่ยน guanosine triphosphate (GTP) เป็น cyclic guanosine monophosphate (cGMP) เพื่อกระตุ้นการทำงานของโปรตีนต่าง ๆ ภายในเซลล์ โดยเฉพาะเอนไซม์ protein kinase G (PKG) แล้วส่งผลทางสรีรวิทยา เช่น การคลายตัว (relaxation) ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบรอบหลอดเลือด, ด้านการอักเสบ (anti-inflammation), ลดการเพิ่มจำนวนเซลล์ (antiproliferation) และลดการปรับรูปร่างของหัวใจและหลอดเลือด (anti-remodeling) อย่างไรก็ตาม NO ที่มากเกินไปสามารถทำปฏิกิริยากับ superoxide anion (O₂⁻) เป็น peroxynitrite (ONOO⁻) ซึ่งเป็นอนุมูลอิสระที่ส่งผลทำลายสารชีวโมเลกุลภายในร่างกาย ทั้งนี้ cGMP ถูกทำให้หมดฤทธิ์โดยเอนไซม์ phosphodiesterase-5 (PDE-5) ภายในเซลล์

โรคความดันโลหิตเล็ดแดงปอดสูง แม้จะพบน้อย แต่จัดเป็นโรคเรื้อรังที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาด โดยพบว่าการทำานผิดปกติของเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดทำให้การสร้างและปลดปล่อย NO และโปรสตาไซคลิน (prostaglandin, PGI₂) ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดลดลง ขณะที่มีการสร้างและหลั่ง endothelin ที่มีฤทธิ์กระตุ้นการบีบตัวของหลอดเลือดเพิ่มขึ้น จึงส่งผลให้ความดันโลหิตเล็ดแดงปอดสูงขึ้น^{12,13} อีกทั้งการศึกษาในสัตว์ทดลองที่เหนี่ยวนำให้เกิดโรคความดันโลหิตเล็ดแดงปอดสูงพบการลดลงของระดับ sGC, cGMP และ PKG ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบรอบหลอดเลือด ซึ่งสัมพันธ์กับการหนาตัวของหลอดเลือดและการมีคอลลาเจนสะสมรอบหลอดเลือดมากขึ้น (แสดงถึงการเกิดพังผืด)^{12,13} ดังนั้น เป้าหมายการออกฤทธิ์ของยารักษาโรคความดันโลหิตเล็ดแดงปอดสูงจึงเกี่ยวข้องกับโมเลกุลเหล่านี้ ได้แก่ ยาที่เป็นอนุพันธ์โปรสตาไซคลิน (เช่น iloprost, epoprostenol และ treprostinil), ยายับยั้งตัวรับของ endothelin (เช่น bosentan, ambrisentan และ macitentan), ยายับยั้งเอนไซม์ PDE-5 (เช่น sildenafil, vardenafil และ tadalafil) และยากระตุ้น sGC (เช่น riociguat)^{12,16,17} ส่วนภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังทั้งชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) ซึ่งมีค่า left ventricular ejection fraction (LVEF) ต่ำกว่าร้อยละ 45 และชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติ (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) พบว่า การทำงานของ NO-sGC-cGMP pathway ที่ลดลงมีความเกี่ยวข้องกับการหนาตัวของหัวใจ (hypertrophy) ซึ่งส่งผลให้การทำงานของหัวใจผิดปกติ^{14,15}

ยากระตุ้นเอนไซม์ soluble guanylate cyclase

จากความเกี่ยวข้องของ NO-sGC-cGMP pathway กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ประกอบกับข้อจำกัดหลายประการของยากลุ่ม NO donors ดังกล่าวข้างต้น จึงมี

การพัฒนายากระตุ้นเอนไซม์ sGC โดยตรง และแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ตามการจับกับ sGC ในรูป (form) ที่แตกต่างกัน ได้แก่ 1) sGC stimulators ที่จับกับ sGC ในรูป reduced (มี heme ในโครงสร้าง) ซึ่งเป็นรูปที่ตอบสนองต่อ NO (รูปที่ 1) และ 2) sGC activators ที่จับกับ sGC ในรูป oxidized (heme เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน หรือไม่มี heme ในโครงสร้าง) ซึ่งมักพบในสภาวะที่มีอนุมูลอิสระมากเกินไป (oxidative stress) ทั้งนี้ sGC ทั้ง 2 รูป สามารถเปลี่ยน GTP เป็น cGMP ได้เช่นกัน^{2,15,18} จากกลไกที่ต่างกันทำให้ยากลุ่ม sGC stimulators ซึ่งจับกับ sGC ในตำแหน่งใกล้เคียงกับ NO-bound heme แล้วกระตุ้น sGC โดยตรง อีกทั้งยังทำให้ sGC ไวต่อ NO มากขึ้น จึงสามารถเสริมฤทธิ์กับ NO แบบก่อผลเท่าทวีคูณ (synergistic effect) ขณะที่ sGC activators จะทำหน้าที่แทน NO-bound heme ซึ่งกระตุ้นเฉพาะเอนไซม์ในรูปที่ไม่ตอบสนองต่อ NO (oxidized sGC) จึงมีฤทธิ์เพียงก่อผลรวมกัน (additive effect) กับ NO เท่านั้น^{2,18,19}

ถึงแม้ว่าจะมีการสันนิษฐานว่า sGC activators น่าจะมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแรงกว่า sGC stimulators ในโรคหัวใจและหลอดเลือด เนื่องจากในโรคเหล่านี้มักพบอนุมูลอิสระที่มากเกินไป¹⁹ แต่ปัจจุบันพบว่าส่วนใหญ่ยากลุ่ม sGC stimulators ประสบความสำเร็จในการศึกษาทางคลินิก^{6,8,18} หรือได้รับการรับรองการใช้โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administration, US FDA) โดยเฉพาะยา riociguat และ vericiguat ที่จะกล่าวถึงในบทความนี้ (ตารางที่ 1)

Riociguat

Riociguat เป็นยากระตุ้น sGC ชนิดรับประทานที่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคความดันโลหิตเล็ดแดงปอดสูง และโรคความดันโลหิตเล็ดแดงปอดสูงจากการมีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดเรื้อรัง (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) โดยเริ่มรับประทานในขนาด 1 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง แล้วเพิ่มขนาดยาขึ้นครั้งละ

0.5 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ทุก 2 สัปดาห์ จนได้ขนาดยาสูงสุด 2.5 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง หากผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี (ความดันเลือดขณะหัวใจบีบตัวยังมีค่าตั้งแต่ 95 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป และไม่มีอาการหรืออาการแสดงของภาวะความดันเลือดต่ำ) ยา riociguat ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ประมาณร้อยละ 94 และอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา ปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution, Vd) ของยา riociguat ประมาณ 30 ลิตร โดยยาจับกับโปรตีนในเลือด (protein binding) ประมาณร้อยละ 95 (ตารางที่ 2) และอยู่ในกระแสเลือดเป็นส่วนใหญ่

(เคลื่อนเข้าไปยังเนื้อเยื่อน้อย) ซึ่งอาจเหมาะกับตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาบริเวณหลอดเลือด ยา riociguat ถูกแปรสภาพด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYPs) หลายชนิด ได้แก่ CYP1A1, CYP2C8, CYP2J2 และ CYP3A4 โดยยาบางส่วน (ประมาณร้อยละ 11-59 ของปริมาณยาทั้งหมด) ถูกเปลี่ยนเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ (active metabolite) ได้แก่ M1 ซึ่งมีฤทธิ์ 1/3 ถึง 1/10 ของ riociguat ทั้งนี้ ยามีครึ่งชีวิตประมาณ 8-12 ชั่วโมง และถูกขับออกทางอุจจาระและปัสสาวะใกล้เคียงกัน (ประมาณร้อยละ 40-50) อีกทั้งพบยาในรูปเดิมในปัสสาวะประมาณร้อยละ 4-19²⁰⁻²²

ตารางที่ 1 ยากลุ่ม sGC stimulators ที่ได้รับการรับรองให้ใช้ และที่กำลังทำการศึกษาทางคลินิก⁸

ชื่อยา	โรคที่เป็นเป้าหมายในการรักษา	สถานะการพัฒนา
Riociguat	- โรคความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension, PAH)	- รับรองให้ใช้โดย US FDA
	- โรคความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงจากการมีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดเรื้อรัง (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)	- รับรองให้ใช้โดย US FDA
Vericiguat	- ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)	- รับรองให้ใช้โดย US FDA
Nelociguat	- โรคหย่อนสมรรถภาพทางเพศ (erectile dysfunction)	- การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2
Praliciguat	- ภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติ (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)	- การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2
	- โรคไตจากเบาหวาน (diabetic nephropathy)	- การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2
Olinciguat	- โรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว (sickle cell disease, SCD)	- การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2
	- ภาวะกล้ามเนื้อเรียบหลอดอาหารไม่คลาย (achalasia)	- การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2

US FDA = United States Food and Drug Administration

ตารางที่ 2 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากระตุ้นเอนไซม์ sGC

พารามิเตอร์	Riociguat ²⁰⁻²²	Vericiguat ²⁵⁻²⁷
- ค่าชีวประสิทธิผล (%)	94	93
- เวลาที่พบระดับยาในเลือดสูงสุด (ชั่วโมง)	0.5-1.5	1-4
- ปริมาตรการกระจายตัว (ลิตร)	30	44
- การจับกับโปรตีนในเลือด (%)	95	98
- กระบวนการเมตาบอลิซึม	CYP1A1, CYP2C8, CYP2J2 และ CYP3A4	- ส่วนใหญ่: UGT1A9 - ส่วนน้อย: UGT1A1, CYPs
- ค่าครึ่งชีวิตในเลือด (ชั่วโมง)	8-12	30
- การขับออกจากร่างกาย	- ทางปัสสาวะร้อยละ 33-45 (ในรูปเต็มร้อยละ 4-19) - ทางอุจจาระร้อยละ 4-59 (ในรูปเต็มร้อยละ 9-44)	- ทางปัสสาวะร้อยละ 53 (ในรูปไม่มีฤทธิ์) - ทางอุจจาระร้อยละ 45 (ในรูปเต็ม)

CYP = cytochrome P450, UGT = uridine diphosphate glucuronosyltransferases

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า การกระตุ้น sGC ของยา riociguat ขึ้นกับความเข้มข้น (concentration dependent) โดยทำให้ sGC ทำงานเพิ่มขึ้น 2-73 เท่า อีกทั้งเมื่อทดสอบร่วมกับ NO หรือยาที่เป็น NO donor พบว่า กระตุ้นการทำงานของ sGC เป็นเท่าทวีคูณถึง 112 เท่า^{22,23} ส่วนการศึกษาในสัตว์ทดลองที่เหนี่ยวนำให้เกิดโรคความดันโลหิตแดงปอดสูงพบว่า riociguat ลดความดันโลหิตแดงปอด (right ventricular systolic pressure), ลดความต้านทานรวมของหลอดเลือดส่วนปอด (total pulmonary resistance) ร่วมกับลดการสะสมของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบรอบหลอดเลือดและการหนาตัวของหลอดเลือดแดง pulmonary arteries อีกทั้งพบการทำงานของ sGC และ cGMP เพิ่มขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับการยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์²⁴ นอกจากนี้ เนื่องจากความต้านทานของหลอดเลือดส่วนปอดที่เพิ่มขึ้นในโรคความดันโลหิตแดงปอดสูง เป็นการเพิ่มภาระที่กระทำต่อหัวใจห้องล่างขวาหลังจากหัวใจหดตัว (right ventricle afterload) ซึ่งอาจนำมาสู่ภาวะหัวใจห้องล่างขวาล้มเหลว (right ventricular failure) และเสียชีวิตได้²²

ซึ่งผลการศึกษาในสัตว์ทดลองของยา riociguat พบว่ายาสามารถลดการหนาตัว, ลดการสะสมของคอลลาเจนและระดับ transforming growth factor- β (บ่งชี้ถึงผลการเกิดพังผืด) ในหัวใจห้องล่างขวา ร่วมกับมีปริมาณเลือดที่สูบน้ำออกจากหัวใจไปเลี้ยงร่างกายในเวลาหนึ่งนาที (cardiac output) เพิ่มขึ้น^{23,24}

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ของยา riociguat ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตแดงปอดสูง (PAH) ได้แก่ PATENT-1²⁸ ซึ่งติดตามผลนาน 12 สัปดาห์ (3 เดือน) แล้วต่อด้วย PATENT-2²⁹ ซึ่งติดตามผลต่อเนื่องไปจนถึง 1 ปี โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยโรคความดันโลหิตแดงปอดสูงที่แสดงอาการ และส่วนใหญ่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic) อีกทั้งร้อยละ 50 ถูกจัดอยู่ใน world health organization (WHO) functional class II หรือ III (มีข้อจำกัดเล็กน้อยหรือปานกลางในการทำกิจกรรมที่ต้องออกแรงตามลำดับ แต่ไม่มีอาการขณะพัก) มีความต้านทานรวมของหลอดเลือดส่วนปอดสูงกว่า 300 dyn · sec · cm⁻⁵ และความดันในหลอดเลือดแดงปอดตั้งแต่ 25 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป

ร่วมกับผลทดสอบระยะทางการเดินใน 6 นาที (6-minute walk distance, 6MWD) อยู่ระหว่าง 150-450 เมตร (เฉลี่ยประมาณ 360 เมตร) ผลการศึกษาใน PATENT-1²⁸ (ผู้ป่วยกลุ่มยาหลอกจำนวน 126 คน, กลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2.5 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง จำนวน 254 คน และกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1.5 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง จำนวน 63 คน) พบว่าผลลัพธ์หลัก (primary outcome) คือ การเดินในระยะเวลา 6 นาที ของผู้ป่วยที่ได้รับ riociguat มีระยะทางไกลขึ้นเฉลี่ย 30 เมตร ที่ 12 สัปดาห์ ซึ่งแตกต่างจากผู้ที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 2) นอกจากนี้ พบการลดลงของพารามิเตอร์ต่าง ๆ ในผู้ที่ได้รับยา riociguat เทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ความต้านทานรวมของหลอดเลือดส่วนปอด ลดลงเฉลี่ย $226 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$, ระดับ N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) ลดลง ซึ่งค่าเริ่มต้นเฉลี่ยสูงกว่า 1,000 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร, pg/mL, WHO functional class ส่วนใหญ่มีอาการมีความรุนแรงอยู่ในระดับเดิมหรือลดลง, ความดันในหลอดเลือดแดงปอดลดลงเฉลี่ย 4 มิลลิเมตรปรอท และความรุนแรงของอาการหายใจลำบาก (วัดโดย Borg dyspnea score) ลดลง เป็นต้น อีกทั้งปริมาณเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจไปเลี้ยงร่างกายในเวลาหนึ่งนาที (cardiac output) เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.9 ลิตรต่อนาที และผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น²⁸ ขณะที่ผลการศึกษาใน PATENT-2²⁹ (ผู้ป่วยจำนวน 396 คน) ซึ่งให้ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกในการศึกษา PATENT-1 เปลี่ยนมารับประทาน riociguat แล้วรายงานผลเชิงพรรณนา (descriptive analysis) โดยพบว่าที่เวลา 1 ปี riociguat ทำให้ระยะทางการเดินใน 6 นาที ของผู้ป่วยไกลขึ้นเฉลี่ย 51 เมตร และลด WHO functional class ให้อยู่ในระดับต่ำกว่าใน PATENT-1²⁹

สำหรับการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ของยา riociguat ในผู้ป่วยโรคความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงจากการมีลิ้มเลือดอุดหลอดเลือดปอดเรื้อรัง (CTEPH) ได้แก่ CHEST-1³⁰ ซึ่งติดตามผลนาน 16 สัปดาห์ (4 เดือน) แล้วต่อยอดด้วย CHEST-2³¹ ซึ่งติดตามผลต่อเนื่องไปจนถึง 1 ปี โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วม

การศึกษาเป็นผู้ป่วยโรคความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงจากการมีลิ้มเลือดอุดหลอดเลือดปอดเรื้อรัง และส่วนใหญ่ (ร้อยละ 70) ไม่สามารถทำการเอาลิ้มเลือดออก (inoperable) อีกทั้งร้อยละ 60-70 ถูกจัดอยู่ใน WHO functional class III (มีข้อจำกัดปานกลางในการทำกิจกรรมที่ต้องออกแรง แต่ไม่มีอาการขณะพัก) มีความต้านทานรวมของหลอดเลือดส่วนปอดสูงกว่า $300 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ และความดันในหลอดเลือดแดงปอดตั้งแต่ 25 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป ร่วมกับผลทดสอบระยะทางการเดินใน 6 นาที อยู่ระหว่าง 150-450 เมตร (เฉลี่ยประมาณ 350 เมตร) ผลการศึกษาใน CHEST-1³⁰ (ผู้ป่วยกลุ่มยาหลอกจำนวน 88 คน และกลุ่มที่ได้รับ riociguat ขนาด 2.5 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง จำนวน 173 คน) พบว่าระยะทางการเดินใน 6 นาที ของผู้ป่วยที่ได้รับ riociguat ไกลขึ้นเฉลี่ย 46 เมตร ที่ 16 สัปดาห์ (ผลลัพธ์หลัก) ซึ่งแตกต่างจากผู้ที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 2) นอกจากนี้ พบการลดลงของพารามิเตอร์ต่าง ๆ ในผู้ที่ได้รับยา riociguat เทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ความต้านทานรวมของหลอดเลือดส่วนปอด ลดลงเฉลี่ย $246 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$, ระดับ NT-proBNP ลดลง ซึ่งค่าเริ่มต้นเฉลี่ยสูงกว่า 1,500 pg/mL, WHO functional class อยู่ในระดับเดิมหรือลดลง, ความดันในหลอดเลือดแดงปอดลดลงเฉลี่ย 5 มิลลิเมตรปรอท และความรุนแรงของอาการหายใจลำบากลดลง เป็นต้น อีกทั้งปริมาณเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจไปเลี้ยงร่างกายในเวลาหนึ่งนาทีเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.9 ลิตรต่อนาที และผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น³⁰ ขณะที่ผลการศึกษาใน CHEST-2³¹ (ผู้ป่วยจำนวน 237 คน) ซึ่งให้ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกในการศึกษา CHEST-1 เปลี่ยนมารับประทาน riociguat แล้วรายงานผลเชิงพรรณนาโดยพบว่าที่เวลา 1 ปี riociguat ทำให้ระยะทางการเดินใน 6 นาที ของผู้ป่วยไกลขึ้นเฉลี่ย 51 เมตร และลด WHO functional class ให้อยู่ในระดับต่ำกว่าใน CHEST-1³¹

จากผลการศึกษาทางคลินิกของยา riociguat ทำให้แนวทางการรักษาโรคความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงใน

ปี ค.ศ. 2015 โดยสมาคมโรคหัวใจของยุโรป (European Society of Cardiology) ร่วมกับสมาคมโรคทางเดินหายใจของยุโรป (European Respiratory Society)¹⁶ แนะนำให้ riociguat เป็นหนึ่งในยาที่ใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับรักษาผู้ป่วยโรคความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่มี WHO functional class II หรือ III ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงต่ำถึงปานกลางที่จะเสียชีวิตภายใน 1 ปี นอกจากนี้ riociguat ถูกแนะนำให้เพิ่มเข้าไปร่วมกับยา bosentan หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อบosentan เดี่ยว (sequential combination therapy) แต่ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับยาอื่นตั้งแต่แรก (initial combination therapy) ส่วนในผู้ที่มี WHO functional class IV (มีอาการขณะพักและไม่สามารถทำกิจกรรมที่ต้องออกแรง) คำแนะนำการใช้ยา riociguat เดี่ยว ถูกลดระดับลงมาเป็น “ควรใช้/อาจพิจารณาใช้” ซึ่งอาจเป็นเพราะผู้ป่วยเหล่านี้เป็นเพียงกลุ่มน้อยในการศึกษาทางคลินิกของยา อีกทั้งจัดเป็นกลุ่มเสี่ยงสูง (high risk) ที่จะเสียชีวิตภายใน 1 ปี จึงต้องได้รับการรักษาที่เข้มข้นขึ้น เช่น ใช้ออกซิเจนโพสตาไซคลินชนิดฉีด หรือมีการใช้ยาร่วมกัน¹⁶

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบจากยา riociguat ซึ่งถูกรายงานในการศึกษาทางคลินิก^{21,22,28-31} ได้แก่ ปวดศีรษะ, เวียนศีรษะ, ความดันเลือดต่ำ, อาการอาหารไม่ย่อย (dyspepsia), คลื่นไส้, อาเจียน, ท้องเสีย, อาการบวมส่วนปลาย (peripheral edema) เช่น ขาและเท้า และเยื่อจมูกและลำคออักเสบ (nasopharyngitis) เป็นต้น ส่วนอาการรุนแรงที่พบน้อย ได้แก่ หหมดสติ (syncope), ไอเป็นเลือด (hemoptysis) และมีเลือดออกในปอด (pulmonary hemorrhage) อย่างไรก็ตาม ห้ามใช้ยา riociguat ร่วมกับยาในกลุ่ม nitrates หรือ NO donors หรือยายับยั้งเอนไซม์ PDE-5 เนื่องจากอาจเสริมฤทธิ์กันจนทำให้ความดันเลือดต่ำรุนแรงและหมดสติ นอกจากนี้ เนื่องจากยา riociguat ถูกแปรสภาพด้วย CYPs หลายชนิด จึงควรใช้อย่างระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYPs รุนแรง เช่น ketoconazole และยาด้านไวรัสกลุ่มยับยั้งเอนไซม์ protease เป็นต้น ส่วนผู้ที่สูบบุหรี่ (เหนี่ยวนำ CYP1A1) ควรหยุดสูบบุหรี่ได้รับ

ยา riociguat หรืออาจต้องใช้ยาขนาดสูงกว่าปกติ อีกทั้งพบว่า ยาลดกรด (antacids) แต่ไม่รวมยากลุ่ม proton pump inhibitors หรือ histamine H₂ antagonists สามารถลดปริมาณยา riociguat ในร่างกายประมาณร้อยละ 34 จึงควรใช้ยาลดกรดอย่างน้อย 2 ชั่วโมง ก่อนยา riociguat หรือ 1 ชั่วโมงหลังจาก riociguat^{20,21,32} ทั้งนี้ ไม่แนะนำให้ใช้ยา riociguat ในผู้ที่ตับหรือไตทำงานบกพร่องรุนแรง (creatinine clearance <15 ml/min) เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และห้ามใช้ยานี้ในหญิงตั้งครรภ์เนื่องจากพบผลทำให้ทารกวิรูป (teratogenic) ในสัตว์ทดลอง อีกทั้งไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงที่กำลังให้นมบุตร เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลว่ายาผ่านออกมาในน้ำนมหรือไม่²⁰⁻²²

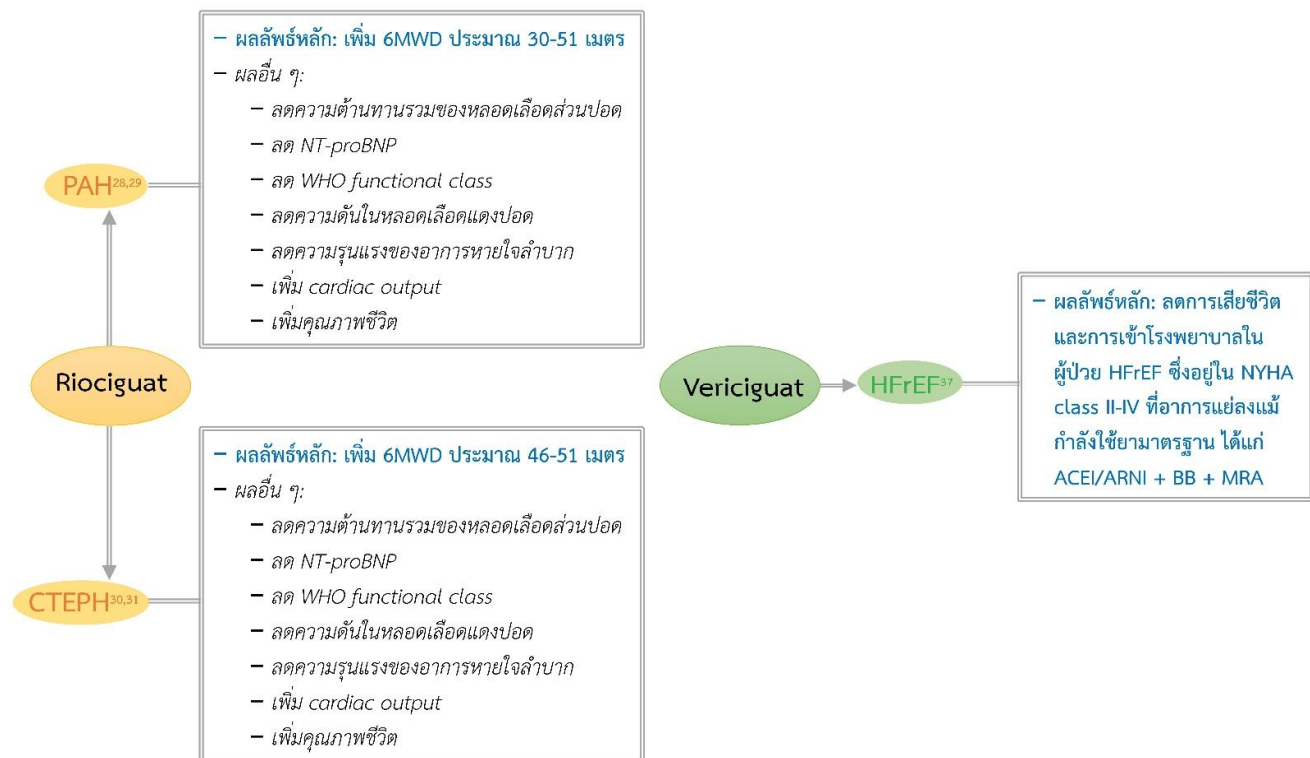
Vericiguat

Vericiguat เป็นยากระตุ้น sGC ชนิดรับประทานซึ่งถูกพัฒนาให้ทนต่อกระบวนการเมตาบอลิซึม จึงมีค่าครึ่งชีวิตยาวนานกว่า riociguat³³ ยามีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (LVEF <45%) ที่อาการแย่งแม้กำลังใช้ยารักษามาตรฐาน จนต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือจำเป็นต้องได้รับยาขับปัสสาวะฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบผู้ป่วยนอก เนื่องจาก vericiguat ช่วยลดความเสี่ยงการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเข้าโรงพยาบาลในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยขนาดยาเริ่มต้นคือ 2.5 มิลลิกรัม รับประทานพร้อมอาหารวันละครั้ง จากนั้นเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า ทุก 2 สัปดาห์ จนได้ขนาดยาสูงสุด 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง หากผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี ทั้งนี้ ยา vericiguat ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร มีค่าชีวประสิทธิผลใกล้เคียงกับ riociguat (ประมาณร้อยละ 93) และปริมาตรการกระจายตัวประมาณ 44 ลิตร โดยยาจับกับโปรตีนในเลือดประมาณร้อยละ 98 (ตารางที่ 2) และอยู่ในกระแสเลือดเป็นส่วนใหญ่คล้ายกับ riociguat อย่างไรก็ตาม ยา vericiguat ถูกแปรสภาพแตกต่างจาก riociguat คือ ส่วนใหญ่อาศัยกระบวนการเติมหมู่

กลูคูโรไนด์ (glucuronidation) ด้วยเอนไซม์ uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGT) เป็นหลัก โดยเฉพาะ UGT1A9 ขณะที่ UGT1A1 และ CYPs มีความเกี่ยวข้องเพียงส่วนน้อย ทั้งนี้ ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 30 ชั่วโมง และถูกขับออกทางอุจจาระและปัสสาวะใกล้เคียงกัน (ประมาณร้อยละ 40-50)²⁵⁻²⁷

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า การกระตุ้น sGC ของ ยา vericiguat ขึ้นกับความเข้มข้นเช่นเดียวกัน โดยทำให้

sGC ทำงานเพิ่มขึ้น 2-58 เท่า อีกทั้งเมื่อทดสอบร่วมกับ NO หรือยาที่เป็น NO donors พบว่ากระตุ้นการทำงานของ sGC เป็นเท่าทวีคูณถึง 342 เท่า³³ ขณะที่การศึกษาในสัตว์ทดลองที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีความดันเลือดสูงและไตเสื่อมร่วมด้วยพบว่า ยา vericiguat ลดการหนาตัวของหัวใจห้องล่างทั้งซ้ายและขวา, ลดความดันเลือด อีกทั้งลดการตายของสัตว์ทดลองได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก³³



รูปที่ 2 ผลลัพธ์จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ของยากระตุ้น sGC^{28-31,37}

(PAH=pulmonary arterial hypertension, CTEPH=chronic thromboembolic pulmonary hypertension, 6MWD=6-minute walk distance, NT-proBNP=N-terminal pro-brain natriuretic peptide, WHO=world health organization, HFrEF=heart failure with reduced ejection fraction, NYHA=New York Heart Association, ACEI=angiotensin converting enzyme inhibitor, ARNI= Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, BB=beta blocker, MRA=mineralocorticoid receptor antagonist)

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ของยา vericiguat ที่เริ่มทดสอบหาขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ได้แก่ SOCRATES-REDUCED³⁴ และ SOCRATES-PRESERVED³⁵ โดย SOCRATES-REDUCED³⁴ ทำการศึกษาในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (LVEF <45%, HFrEF) ที่อาการแย่งจนต้องรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล หรือจำเป็นต้องได้รับยาขับปัสสาวะฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบผู้ป่วยนอก และมีระดับ NT-proBNP $\geq 1,000$ pg/mL หรือระดับ B-type natriuretic peptide (BNP) ≥ 300 pg/mL โดยผู้ป่วยมีอาการจัดอยู่ใน New York Heart Association (NYHA) class II-IV (มีข้อจำกัดเล็กน้อยถึงมากในการทำกิจกรรมที่ต้องออกแรง) จำนวนทั้งหมด 456 คน แบ่งออกเป็น 5 กลุ่ม ๆ ละ 91-92 คน ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก กลุ่มที่ได้รับยา vericiguat ขนาด 1.25, 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัม ตามลำดับ แล้วติดตามผลนาน 12 สัปดาห์ ซึ่งพบว่า แม้ในภาพรวมยา vericiguat จะไม่ลดระดับ NT-proBNP จากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 12 สัปดาห์ (ผลลัพธ์หลัก) แต่เมื่อเปรียบเทียบเฉพาะผลของยาขนาด 2.5-10 มิลลิกรัม กับผลจากยาหลอก พบการลดลงของ NT-proBNP จากยา vericiguat อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี³⁴

ส่วน SOCRATES-PRESERVED³⁵ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติ (LVEF $\geq 45\%$, HFpEF) ที่อาการแย่ง และระดับ NT-proBNP ≥ 300 pg/mL หรือระดับ BNP ≥ 100 pg/mL โดยผู้ป่วยมีอาการจัดอยู่ใน NYHA class II-IV จำนวนทั้งหมด 477 คน ซึ่งแบ่งออกเป็น 5 กลุ่ม แล้วติดตามผลนาน 12 สัปดาห์ เช่นเดียวกับ SOCRATES-REDUCED ผลการศึกษาพบว่าที่ 12 สัปดาห์ ยา vericiguat ไม่ลดทั้งระดับ NT-proBNP และปริมาตรหัวใจห้องบนซ้าย (left atrial volume) จากค่าเริ่มต้น (ผลลัพธ์หลัก) แต่ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีและทำให้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยดีขึ้น³⁵ อย่างไรก็ตาม การศึกษาถัดมา ได้แก่ VITALITY-HFpEF³⁶ ในผู้ป่วยจำนวน

789 คน แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ๆ ละ 262-264 คน ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก หรือกลุ่มที่ได้รับยา vericiguat ขนาด 10 และ 15 มิลลิกรัม ตามลำดับ แล้วติดตามผลนาน 24 สัปดาห์ ซึ่งผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่ายา vericiguat ขนาด 10 หรือ 15 มิลลิกรัม ไม่มีผลเพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยเฉพาะผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องข้อจำกัดในการทำกิจกรรมที่ต้องออกแรง³⁶ จึงอาจมีส่วนทำให้ไม่มีการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ของยา vericiguat ได้แก่ VICTORIA³⁷ ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (LVEF <45%, HFrEF) ที่อาการแย่งจนต้องรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล หรือจำเป็นต้องได้รับยาขับปัสสาวะฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบผู้ป่วยนอก และมีระดับ NT-proBNP $\geq 1,000$ pg/mL หรือระดับ BNP ≥ 300 pg/mL โดยผู้ป่วยทุกคนได้รับยามาตรฐานอยู่ ได้แก่ ยายับยั้งระบบ renin-angiotensin (เช่น angiotensin converting enzyme inhibitor หรือ angiotensin receptor-neprilysin inhibitor) ร่วมกับ beta blocker ร่วมกับ mineralocorticoid receptor antagonist และมีอาการจัดอยู่ใน NYHA class II-IV จำนวนทั้งหมด 5,050 คน แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ๆ ละประมาณ 2,525 คน ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก และกลุ่มที่ได้รับยา vericiguat 10 มิลลิกรัม (เริ่มต้น 2.5 มิลลิกรัม แล้วปรับเพิ่ม 2 เท่า ทุก 2 สัปดาห์) แล้วติดตามผลนาน 32 เดือน (2 ปี 8 เดือน) ผลการศึกษาพบว่า vericiguat ลดอุบัติการณ์การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเข้าโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 2)³⁷ จากผลการศึกษา VICTORIA ทำให้แนวทางการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง โดยสมาคมโรคหัวใจของยุโรป ในปี ค.ศ. 2021⁴ หรือโดยสมาคมโรคหัวใจของสหรัฐอเมริกา (American Heart Association) ในปี ค.ศ. 2022³⁸ แนะนำว่า อาจพิจารณาใช้

vericiguat เป็นยาเสริมเพื่อลดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดและการเข้าโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยที่มีอาการจัดอยู่ใน NYHA class II-IV ซึ่งอาการแย่ลงแม้ได้รับยามาตรฐานอยู่^{4,38}

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบจากยา vericiguat ได้แก่ อาการแสดงของความดันเลือดต่ำ ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ท้องเสีย และภาวะโลหิตจาง ส่วนอาการรุนแรงที่พบน้อย ได้แก่ หมดสี ทั้งนี้ ห้ามใช้ยา vericiguat ร่วมกับยากระตุ้นเอนไซม์ sGC อื่น ๆ รวมทั้ง riociguat และไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับยายับยั้งเอนไซม์ PDE-5 ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความดันเลือดต่ำ (การใช้ sildenafil ร่วมกับ vericiguat พบว่าทำให้ความดันขณะหัวใจบีบตัวลดลงประมาณ 5 มิลลิเมตรปรอท) นอกจากนี้ ไม่แนะนำให้ใช้ยา vericiguat ในผู้ที่ไตหรือไตทำงานบกพร่องรุนแรง (creatinine clearance <15 mL/min) เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และพบผลของยาทำให้ทารกวิรูป (teratogenic) ในสัตว์ทดลองจึงห้ามใช้ยานี้ในหญิงตั้งครรภ์ อีกทั้งไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงที่กำลังให้นมบุตร เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลว่ายาผ่านออกมาในน้ำนมหรือไม่^{25,26}

บทสรุป

จากหลักฐานทางวิชาการที่แสดงถึงการทำงานลดลงของ NO-sGC-cGMP pathway ในโรคความดันโลหิตสูงและภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ส่งผลให้มีการพัฒนายากระตุ้นเอนไซม์ sGC โดยตรง อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันมีเพียง 2 ชนิดที่ได้รับการรับรองจาก US FDA ได้แก่ riociguat และ vericiguat ซึ่งถึงแม้จะออกฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์ sGC เช่นเดียวกัน แต่มีข้อบ่งใช้ทางคลินิกแตกต่างกัน นั่นคือสำหรับรักษาโรคความดันโลหิตสูงและภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (PAH และ CTEPH) และภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ตามลำดับ นอกจากนี้ การศึกษาทางคลินิกของยา riociguat สนับสนุนให้สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงและภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังตามลำดับ นอกจากนี้ การศึกษาทางคลินิกของยา vericiguat

เป็นการใช้เสริมกับยามาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ดังนั้น ความเข้าใจเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและการศึกษาทางคลินิกของยา จะช่วยให้บุคลากรทางการแพทย์ทราบแนวทางการใช้ยาในกลุ่มนี้ได้อย่างเหมาะสม และลดโอกาสการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยได้

เอกสารอ้างอิง

1. Forte M, Conti V, Damato A, Ambrosio M, Puca AA, Sciarretta S, et al. Targeting Nitric Oxide with Natural Derived Compounds as a Therapeutic Strategy in Vascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016:7364138.
2. Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, Hasko G, Schmidt HH, Stasch JP. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*. 2006; 5(9):755-68.
3. Cole RT, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Gheorghiade M, Quyyumi A, Yancy C, et al. Hydralazine and isosorbide dinitrate in heart failure: historical perspective, mechanisms, and future directions. *Circulation*. 2011; 123(21):2414-22.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42(36):3599-726.
5. Munzel T, Wenzel P, Daiber A. Do we still need organic nitrates? *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(12):1296-8.
6. Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, Lewis KS. Novel sGC Stimulators and sGC Activators for the Treatment of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017; 243:225-47.
7. Tejero J, Shiva S, Gladwin MT. Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation. *Physiol Rev*. 2019; 99(1):311-79.
8. Sandner P, Vakalopoulos A, Hahn MG, Stasch JP, Follmann M. Soluble guanylate cyclase stimulators and their potential use: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2021; 31(3):203-22.

9. Wichaiyo S, Saengklub N. Alterations of sodium-hydrogen exchanger 1 function in response to SGLT2 inhibitors: what is the evidence? *Heart Fail Rev.* 2022.
10. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 956:511-40.
11. Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction - a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1832(12):2216-31.
12. Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2021; 385(25):2361-76.
13. Cho S, Namgoong H, Kim HJ, Vorn R, Yoo HY, Kim SJ. Downregulation of Soluble Guanylate Cyclase and Protein Kinase G With Upregulated ROCK2 in the Pulmonary Artery Leads to Thromboxane A2 Sensitization in Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertensive Rats. *Front Physiol.* 2021; 12:624967.
14. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(4):263-71.
15. Greene SJ, Gheorghiade M, Borlaug BA, Pieske B, Vaduganathan M, Burnett JC, Jr., et al. The cGMP signaling pathway as a therapeutic target in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2(6):e000536.
16. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016; 37(1):67-119.
17. Mayeux JD, Pan IZ, Dechand J, Jacobs JA, Jones TL, McKellar SH, et al. Management of Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2021; 15(1):2.
18. Dubin RF, Shah SJ. Soluble Guanylate Cyclase Stimulators: a Novel Treatment Option for Heart Failure Associated with Cardiorenal Syndromes? *Curr Heart Fail Rep.* 2016; 13(3):132-9.
19. Sandner P, Follmann M, Becker-Pelster E, Hahn MG, Meier C, Freitas C, et al. Soluble GC stimulators and activators: Past, present and future. *Br J Pharmacol.* 2021.
20. Frey R, Becker C, Saleh S, Unger S, van der Mey D, Muck W. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Riociguat. *Clin Pharmacokinet.* 2018; 57(6):647-61.
21. Lian TY, Jiang X, Jing ZC. Riociguat: a soluble guanylate cyclase stimulator for the treatment of pulmonary hypertension. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11:1195-207.
22. Toxvig AK, Wehland M, Grimm D, Infanger M, Kruger M. A focus on riociguat in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019; 125(3):202-14.
23. Schermuly RT, Stasch JP, Pullamsetti SS, Middendorff R, Muller D, Schluter KD, et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2008; 32(4):881-91.
24. Lang M, Kojonazarov B, Tian X, Kalymbetov A, Weissmann N, Grimminger F, et al. The soluble guanylate cyclase stimulator riociguat ameliorates pulmonary hypertension induced by hypoxia and SU5416 in rats. *PLoS One.* 2012; 7(8):e43433.
25. Campbell N, Kalabalik-Hoganson J, Frey K. Vericiguat: A Novel Oral Soluble Guanylate Cyclase Stimulator for the Treatment of Heart Failure. *Ann Pharmacother.* 2022; 56(5):600-8.
26. Tran BA, Serag-Bolos ES, Fernandez J, Miranda AC. Vericiguat: The First Soluble Guanylate Cyclase Stimulator for Reduction of Cardiovascular Death and Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure Reduced Ejection Fraction. *J Pharm Pract.* 2022:8971900221087096.
27. Aimo A, Castiglione V, Vergaro G, Panichella G, Senni M, Lombardi CM, et al. The place of vericiguat in the landscape of treatment for heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Fail Rev.* 2021.

28. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013; 369(4):330-40.
29. Rubin LJ, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J.* 2015; 45(5):1303-13.
30. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013; 369(4):319-29.
31. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J.* 2015; 45(5):1293-302.
32. Frey R, Mück W. Clinical implications of riociguat pharmacokinetics and pharmacodynamics: introduction to the riociguat clinical pharmacology supplement. *Pulm Circ.* 2016; 6(S1):S1-S4.
33. Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G, Wunder F, Lang D, Kern A, et al. Discovery of the Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Vericiguat (BAY 1021189) for the Treatment of Chronic Heart Failure. *J Med Chem.* 2017; 60(12):5146-61.
34. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, Filippatos G, Lam CS, Maggioni AP, et al. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA.* 2015; 314(21):2251-62.
35. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, Pieske-Kraigher E, Filippatos G, Butler J, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patients with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J.* 2017; 38(15):1119-27.
36. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, O'Connor CM, et al. Effect of Vericiguat vs Placebo on Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The VITALITY-HFpEF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020; 324(15):1512-21.
37. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020; 382(20):1883-93.
38. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79(17):e263-e421.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-005-03-2566

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 14 มีนาคม 2566

วันที่หมดอายุ: 13 มีนาคม 2567

แนวทางการใช้ยาสำหรับป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ตาม NCCN Guideline 2022

นศก.พิชณุตม์ เชียงคำ, นศก.หทัยรัตน์ พานิชขจรกุล, นศก.ปิยะธิดา เมฆสวัสดิชัย

วริศรา ปาริชาติกานนท์

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

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด (chemotherapy-induced nausea and vomiting หรือ CINV) เป็นอาการไม่พึงประสงค์สำคัญที่พบจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด กลไกการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดเกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาทหลายชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง serotonin, substance P และ dopamine การตอบสนองโดยการอาเจียนนี้เกิดขึ้นผ่านศูนย์ควบคุมการอาเจียน (vomiting center) ซึ่งรับสัญญาณกระตุ้นจากทั้งระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย แนวทางปฏิบัติทางคลินิกในการพิจารณาเลือกใช้ยาสำหรับป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ซึ่งเป็นที่ยอมรับกันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันได้ถูกกำหนดโดยองค์กร National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ซึ่งเป็นเครือข่ายความร่วมมือของศูนย์มะเร็งในสหรัฐอเมริกา ซึ่งได้ปรับปรุงแนวทางปฏิบัติฉบับล่าสุดในปี ค.ศ. 2022 และได้จำแนกระดับความเสี่ยงตามโอกาสในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด โดยขึ้นอยู่กับชนิดและรูปแบบของยาเคมีบำบัดว่าเป็นรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำหรือรับประทาน ยาและกลุ่มยาที่ถูกแนะนำให้ใช้สำหรับป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดในปัจจุบัน ได้แก่ ยากลุ่ม 5-HT₃ receptor antagonists, ยากลุ่ม NK₁ receptor antagonists, ยากลุ่ม dopamine receptor antagonists รวมถึงยาอื่น ๆ เช่น dexamethasone, olanzapine, lorazepam เป็นต้น ทั้งนี้ แนวทางปฏิบัติของ NCCN ปี ค.ศ. 2022 ได้แนะนำการเลือกใช้ยาสำหรับป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดจากยาเคมีบำบัด โดยพิจารณาตามระดับความเสี่ยงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนเป็นหลัก

คำสำคัญ

ยาเคมีบำบัด, อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด, ระดับความเสี่ยง, แนวทางปฏิบัติของ NCCN ปี ค.ศ. 2022

สารคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ISSN 2286-6272

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด
2. อธิบายยาและกลุ่มยาที่ใช้สำหรับป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด
3. อธิบายแนวทางปฏิบัติในการใช้ยาสำหรับป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด โดยพิจารณาเลือกยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย ตามระดับความเสี่ยงในการทำให้เกิดอาการดังกล่าว

บทนำ

อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด (chemotherapy-induced nausea and vomiting หรือ CINV) เป็นอาการไม่พึงประสงค์สำคัญที่พบจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และเป็นสาเหตุสำคัญที่นำไปสู่การปรับลดขนาดยา และทำให้ผู้ป่วยถอนตัวออกจากการรักษา การพัฒนายาต้านอาเจียนชนิดใหม่ ๆ ในปัจจุบัน และการปรับปรุงแนวทางปฏิบัติทางคลินิกมีส่วนช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดและช่วยให้ผู้ป่วยสามารถกลับมาดำเนินชีวิตได้ตามปกติภายหลังจากการได้รับการรักษามากขึ้น ซึ่งเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งที่จำเป็นต้องได้รับยาเคมีบำบัด เนื่องจากสามารถควบคุมอาการนี้ได้ และเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในที่สุด^[1]

ระบาดวิทยาของการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด

อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ถึงร้อยละ 40 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา

ด้วยยาเคมีบำบัด^[1] จากการศึกษารวบรวมข้อมูลในผู้ป่วย 1,139 คน ที่เข้ารับการรักษาที่ศูนย์มะเร็งในประเทศจีน พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดแบบเฉียบพลันร้อยละ 55.3 และแบบล่าช้าร้อยละ 62.3 ซึ่งในผู้ป่วยทั้งหมดนั้นมีเพียงร้อยละ 21.5 ที่ได้รับยาต้านอาเจียนตามแนวทางปฏิบัติในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดโดยองค์กร National Comprehensive Cancer Network (NCCN)^[2]

ประเภทของอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด

อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดแบบเฉียบพลัน (acute CINV)

อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดแบบเฉียบพลันพบใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดมักเกิดอาการมากที่สุดในช่วง 5-6 ชั่วโมงแรก^[1]

อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดแบบล่าช้า (delayed CINV)

อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดแบบล่าช้าพบในช่วงหลังจากได้รับยาไปแล้ว 24 ชั่วโมงขึ้นไป มักเกิดอาการมากที่สุดในช่วง 48-72 ชั่วโมง โดยพบได้มากในผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน เช่น cisplatin เป็นต้น ซึ่งการอาเจียนจากยา cisplatin สามารถคงอยู่ได้ 5-6 วัน^[1]

อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่เกิดขึ้นแม้ได้รับการป้องกันตามมาตรฐานแล้ว (breakthrough CINV)

อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่เกิดขึ้นแม้ได้รับการป้องกันตามมาตรฐานแล้ว พบได้ภายใน 5 วันหลังจากสิ้นสุดการให้ยาเคมีบำบัดถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาป้องกันการอาเจียนแล้วก็ตาม การเกิดภาวะนี้ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาต้านอาเจียนเพิ่มเติม^[1]

อาการคลื่นไส้อาเจียนก่อนการได้รับยาเคมีบำบัด (anticipatory CINV)

อาการคลื่นไส้อาเจียนก่อนการได้รับยาเคมีบำบัดพบได้ในช่วงก่อนการได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งเกิดจากประสบการณ์ของผู้ป่วยที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดแล้วเกิดการอาเจียนมาก่อน^[1]

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด

กลไกการเกิดอาการอาเจียนจากยาเคมีบำบัดเกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาท (neurotransmitter) หลายชนิดโดยเฉพาะอย่างยิ่ง serotonin (5-hydroxytryptamine หรือ 5-HT), substance P และ dopamine การตอบสนองโดยการอาเจียนเกิดขึ้นผ่านศูนย์ควบคุมการอาเจียน (vomiting center) ที่สมองส่วน medulla oblongata ศูนย์ควบคุมการอาเจียนนี้จะรับสัญญาณกระตุ้นจากทั้งระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลายแล้วแสดงอาการออกมาเป็นการอาเจียน^[3]

การเกิดอาการอาเจียนจากระบบประสาทส่วนปลายมีจุดเริ่มต้นที่ทางเดินอาหาร ซึ่งสามารถรับสัญญาณกระตุ้นได้จากทั้งหลอดอาหาร, กระเพาะอาหาร และลำไส้เล็ก โดยกระตุ้นผ่าน abdominal vagal afferent fibers ซึ่งประกอบด้วยตัวรับ 5-HT₃, ตัวรับ neurokinin-1 (NK₁) และตัวรับ cholecystikinin-1 (CCK-1) เมื่อตัวรับเหล่านี้ถูกกระตุ้นจะทำให้เกิดการอาเจียน ตัวรับที่มีบทบาทมากที่สุด คือ 5-HT₃ โดยสัญญาณประสาทของ abdominal vagal afferent fibers จะถูกส่งไปที่ dorsal vagal complex ซึ่งประกอบไปด้วย nucleus tractus solitarius (NTS), area postrema หรือ chemoreceptor trigger zone (CTZ) และ dorsal motor nucleus โดยการอาเจียนจากกลไกนี้จะเกิดขึ้นแบบเฉียบพลัน^[3]

การเกิดอาการอาเจียนในระบบประสาทส่วนกลางเกิดจากศูนย์ควบคุมการอาเจียน รับสัญญาณโดยตรงจาก CTZ ที่ตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นภายในร่างกาย เช่น endogenous toxin เป็นต้น และตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นภายนอกในร่างกาย เช่น ยาเคมีบำบัด เป็นต้น โดยการตอบสนองดังกล่าวเกิดจากการกระตุ้นของ serotonin ผ่านตัวรับ 5-HT₃ หรือการ

กระตุ้นของ substance P ผ่านตัวรับ NK₁ หรือการกระตุ้นของ dopamine ผ่านตัวรับชนิด D₂ และ D₃ ซึ่งตัวรับเหล่านี้พบทั้งบริเวณ NTS, dorsal motor nucleus และ area postrema^[3]

ยาเคมีบำบัดสามารถกระตุ้นทั้งตัวรับบริเวณ area postrema ในสมองหรือกระตุ้น abdominal vagal afferent fibers บริเวณ enterochromaffin cells ที่ลำไส้เล็ก ซึ่งการอาเจียนจากการกระตุ้นระบบประสาทส่วนปลายนั้นจะเกิดภายใน 24 ชั่วโมง หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด ยาเคมีบำบัดจะกระตุ้นให้ enterochromaffin cells หลั่ง serotonin มาจับกับตัวรับ 5-HT₃ และส่งสัญญาณผ่าน abdominal afferent vagal fibers ไปที่ศูนย์ควบคุมการอาเจียน ทำให้เกิดการอาเจียน โดยกลไกนี้จะทำให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดแบบเฉียบพลัน นอกจากนี้ยาเคมีบำบัดยังสามารถกระตุ้นการหลั่ง substance P ทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย ส่งผลให้เกิดการอาเจียนจากการกระตุ้นตัวรับ NK₁ ซึ่งเชื่อว่ากลไกการกระตุ้นตัวรับ NK₁ สัมพันธ์กับการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดแบบล่าช้า กลไกการตอบสนองของการอาเจียนจากยาเคมีบำบัดแสดงดังรูปที่ 1^[3]

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด

การเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดเกิดขึ้นได้จากหลายปัจจัย (ตารางที่ 1)^[3] ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ การมีประวัติการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดรอบก่อนหน้า, ชนิดของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ, ประวัติการรับประทานยาต้านอาเจียน, เพศ, อายุ, ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์, ประวัติการอาเจียนขณะตั้งครรภ์, ประวัติการเกิดอาการเมาเรือ (motion sickness), การวิตกกังวลในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนก่อนได้รับยาเคมีบำบัด, การรับประทานยาในกลุ่ม opioids และการรับประทานยาในกลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitor (SSRIs) เช่น fluoxetine, paroxetine เป็นต้น^[3]

ดูรูปภาพผ่านระบบสมาชิก

รูปที่ 1 กลไกการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่ระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3)

ระดับความเสี่ยงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน จากยาเคมีบำบัด

การจำแนกระดับความเสี่ยงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดจะมีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับรูปแบบของยาเคมีบำบัดว่าเป็นรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำหรือรูปแบบรับประทาน กรณีที่เป็นยาเคมีบำบัดรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำจะจำแนกออกเป็น 4 ระดับ ตามโอกาสในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้แก่ ระดับสูง, ปานกลาง, ต่ำ และเล็กน้อย ดังแสดงในตารางที่ 2 กรณีที่เป็นยาเคมีบำบัดรูปแบบรับประทานจะจำแนกออกเป็น 2 ระดับตามโอกาส

ในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน ได้แก่ ปานกลางถึงสูงและเล็กน้อยถึงต่ำ ดังแสดงในตารางที่ 3^[4]

ยาสำหรับป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจาก ยาเคมีบำบัด

จากกลไกการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ซึ่งสัมพันธ์กับการกระตุ้นตัวรับของ serotonin, substance P และ dopamine ดังนั้น ยาที่ใช้สำหรับป้องกันอาการดังกล่าว จึงเป็นกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ด้านการทำงานของสารสื่อประสาทเหล่านี้

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด^[3]

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด	
ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยง	- มีประวัติการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดรอบก่อนหน้า - การได้รับยาเคมีบำบัดบางชนิด เช่น platinum-base regimens หรือ anthracycline-based regimens เป็นต้น - มีประวัติการรับประทานยาต้านอาเจียน - เพศหญิง - มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์ - มีประวัติการอาเจียนขณะตั้งครรภ์ - มีประวัติการเกิดอาการเมาเรือ - อายุน้อยกว่า 60 ปี - ได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรก - มีภาวะคลื่นไส้อาเจียนก่อนการได้รับยาเคมีบำบัด - มีประวัติการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน - ประวัติการใช้ยาอื่นๆ ของผู้ป่วยแล้วเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน
ปัจจัยที่ลดความเสี่ยง	- มีประวัติเคยได้รับยาเคมีบำบัดมาแล้วอย่างน้อย 1 ครั้ง

5-HT₃ receptor antagonists

ยากลุ่ม 5-HT₃ receptor antagonists ออกฤทธิ์โดยการปิดกั้นตัวรับ 5-HT₃ ที่บริเวณลำไส้เล็กและที่ area postrema ยากลุ่มนี้โดยปกติจะใช้ในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดแบบเฉียบพลัน ยากลุ่มนี้มีอาการไม่พึงประสงค์ค่อนข้างน้อย โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้ เช่น ปวดหัว, ท้องผูก, เพิ่มระดับเอนไซม์ที่ตับ, QT prolongation เป็นต้น^[3] ตัวอย่างยาในกลุ่ม 5-HT₃ receptor antagonists ที่นำมาใช้ในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ได้แก่ ondansetron, granisetron, dolasetron และ palonosetron ดังแสดงในตารางที่ 4 ซึ่งยา palonosetron เป็นยาที่สามารถใช้ในการป้องกัน

อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดทั้งแบบเฉียบพลันและแบบล่าช้าได้^[5-8]

NK₁ receptor antagonists

ยากลุ่ม NK₁ receptor antagonists ออกฤทธิ์โดยการปิดกั้นตัวรับ NK₁ ที่บริเวณระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย โดยยากลุ่มนี้มักใช้ร่วมกับยาในกลุ่มที่ยับยั้งตัวรับ 5-HT₃ และ dexamethasone อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้ เช่น เหนื่อยล้า, ปวดหัว, เบื่ออาหาร, ท้องเสีย, สะอึก, เพิ่มระดับเอนไซม์ที่ตับ เป็นต้น^[3] ตัวอย่างยาในกลุ่ม NK₁ receptor antagonists ที่นำมาใช้ในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ได้แก่ aprepitant, fosaprepitant, rolapitant, fosnetupitant และ netupitant ดังแสดงในตารางที่ 5^[9-13]

ตารางที่ 2 ระดับความเสี่ยงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ^[4]

ระดับความเสี่ยง	โอกาสในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน	ตัวอย่างยา
ระดับสูง	ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 90 ที่ได้รับยากลุ่มนี้มีโอกาสเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน	- Carboplatin ≥ 4 mg/mL - Cisplatin - Cyclophosphamide $>1,500$ mg/m² - Doxorubicin 260 mg/m² - Sacituzumab govitecan-hziy
ระดับปานกลาง	ผู้ป่วยร้อยละ 31-90 ที่ได้รับยากลุ่มนี้มีโอกาสเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน	- Doxorubicin <60 mg/m² - Epirubicin ≤ 90 mg/m² - Idarubicin - Irinotecan - Methotrexate ≥ 250 mg/m² - Oxaliplatin
ระดับต่ำ	ผู้ป่วยร้อยละ 10-30 ที่ได้รับยากลุ่มนี้มีโอกาสเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน	- Docetaxel - Etoposide - 5-Fluorouracil (5-FU) - Gemcitabine - Mitomycin - Paclitaxel - Topotecan
ระดับเล็กน้อย	ผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 10 ที่ได้รับยากลุ่มนี้มีโอกาสเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน	- Bevacizumab - Bleomycin - Fludarabine - Rituximab - Trastuzumab - Vinblastine - Vincristine

ตารางที่ 3 ระดับความเสี่ยงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดรูปแบบรับประทาน^[4]

ระดับความเสี่ยง	โอกาสในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน	ตัวอย่างยา
ระดับปานกลางถึงสูง	ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 30 ที่ได้รับยาในกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน	- Altretamine - Busulfan ≥ 4 mg/day - Ceritinib - Cyclophosphamide <100 mg/m²/day - Etoposide - Mobocartinib - Procarbazine
ระดับเล็กน้อยถึงต่ำ	ผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 30 ที่ได้รับยาในกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน	- Capecitabine - Everolimus - Fludarabine - Methotrexate - Mercaptopurine

ตารางที่ 4 ข้อมูลของยาในกลุ่ม 5-HT₃ receptor antagonists สำหรับป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด^[5-8]

รายการยา	Dolasetron	Granisetron	Ondansetron	Palonosetron
ขนาดยา	100 มก. วันละ 1 ครั้ง (PO)	3.1 มก./วัน (TD) หรือ 10 มก. (SC)	16-24 มก. วันละ 1 ครั้ง (PO) หรือ 8-16 มก. วันละ 1 ครั้ง (IV)	0.25 มก. วันละ 1 ครั้ง (IV)
Tmax	1 ชม.	11-12 ชม. (SC), 48 ชม. (TD)	1.3-1.7 ชม.	5.1 ชม.
ชีวประสิทธิผล	75%	75%	60%	97%
ปริมาตรการกระจายยา	5.8 ลิตร/กก.	3 ลิตร/กก.	160 ลิตร	8.3 ลิตร/กก.
การจับกับโปรตีนในเลือด	69-77%	65%	70-76%	62%
การเปลี่ยนแปลงยา	CYP2D6, CYP3A4	CYP1A1, CYP3A4, demethylation	CYP1A2, CYP3A4	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4
การกำจัดยา	ไต: 61%	ไต: 49%	ไต: 5%	ไต: 80-93%
ค่าครึ่งชีวิต	7.9 ชม.	3-14 ชม.	4.6-4.79 ชม.	37-48 ชม.
อาการไม่พึงประสงค์	- อ่อนเพลีย: 3-6% - มึนงง, ปวดศีรษะ: 9-23% - ท้องเสีย: 2-5%	- ท้องผูก: 5-22% - ข้างบริเวณที่ฉีด: 22-45% - ปวดศีรษะ: 1-13%	- ออกซิเจนในเลือดต่ำ: 9% - ปวดศีรษะ: 9-27% - ท้องเสีย: 3-7%	- ปวดศีรษะ: 9% - ท้องผูก: 5% - ภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติ: 1-4%

คำย่อ: PO; รูปแบบรับประทาน, SC; รูปแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection), IV; รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous injection),

TD; รูปแบบแผ่นแปะผิวหนัง (transdermal patch), %; ร้อยละ, Tmax; เวลาในการดูดซึมยาจนถึงระดับสูงสุดในเลือด

ตารางที่ 5 ข้อมูลของยากลุ่ม NK₁ receptor antagonists สำหรับป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด^[9-13]

รายการยา	Aprepitant	Fosaprepitant	Netupitant	Fosnetupitant	Rolapitant
ขนาดยา	125 มก. วันละ 1 ครั้ง (PO) หรือ 130 มก. วันละ 1 ครั้ง (IV)	150 มก. วันละ 1 ครั้ง (IV)	300 มก. netupitant/0.5 มก. palonosetron วันละ 1 ครั้ง (PO)	235 มก. fosnetupitant/0.25 มก. palonosetron วันละ 1 ครั้ง (IV)	180 มก. วันละ 1 ครั้ง (PO)
Tmax	3-6 ชม.	0.5 ชม.	5 ชม.	0.5 ชม.	4 ชม.
ชีวประสิทธิภาพ	60-65%	-	97%	-	-
ปริมาตรการกระจายยา	70 ลิตร	70 ลิตร	1,982 ลิตร	296 ลิตร	387 ลิตร
การจับกับโปรตีนในเลือด	95%	95%	95%	92-95%	99.8%
การเปลี่ยนแปลงสภาพยา	CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19	CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19	CYP3A4	CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19	CYP3A4
การกำจัดยา	อุจจาระ	ไต: 57%	ไต: 4.7%	ไต: 1%	ไต: 14.2%
ค่าครึ่งชีวิต	9-13 ชม.	9-13 ชม.	50 ชม.	0.75 ชม.	212 ชม.
อาการไม่พึงประสงค์	- อ่อนเพลีย: 1.4-13% - ท้องผูก: 9% - ความดันโลหิตต่ำ: 6%	- อ่อนเพลีย: 15% - ท้องเสีย: 13%	- ปวดศีรษะ: 9% - อ่อนเพลีย: 4-7% - รอยแดงตามผิวหนัง: 3% - ท้องผูก: 3%	- ปวดศีรษะ: 9% - อ่อนเพลีย: 4-7% - รอยแดงตามผิวหนัง: 3%	- เพิ่มความอยากอาหาร: 9% - มึนงง: 6% - ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำลง: 7-9%

คำย่อ: PO; รูปแบบรับประทาน, IV; รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous injection), %; ร้อยละ, Tmax; เวลาในการดูดซึมยาจนถึงระดับสูงสุดในเลือด

Dopamine receptor antagonists

ยากลุ่ม dopamine receptor antagonists ออกฤทธิ์โดยการปิดกั้นตัวรับ D₂ โดยกลไกการต้านการอาเจียนเกิดจากการยับยั้งบริเวณระบบประสาทส่วนกลางที่บริเวณ NTS, dorsal motor nucleus และ area postrema และกลไกการเพิ่มการบีบตัวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดอาหาร

และถ้าใส่เล็ก ยาในกลุ่มนี้มีอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ เช่น กลุ่มอาการของการเคลื่อนไหวของร่างกายผิดปกติ (extrapyramidal symptoms), ภาวะกล้ามเนื้อบิดเกร็ง (dystonia), ง่วงนอน เป็นต้น^[3] ตัวอย่างยากลุ่ม dopamine receptor antagonists ที่นำมาใช้ในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ได้แก่ metoclopramide และ haloperidol ดังแสดงในตารางที่ 6^[14-15]

ตารางที่ 6 ข้อมูลของยาในกลุ่ม dopamine receptor antagonists สำหรับป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด^[14-15]

รายการยา	Metoclopramide	Haloperidol
ขนาดยา	10-20 มก. ทุก 4-6 ชม. (PO หรือ IV)	0.5-2 มก. ทุก 4-6 ชม. (PO หรือ IV)
Tmax	1-2 ชม.	3-6 ชม.
ชีวประสิทธิผล	80%	86.1%
ปริมาตรการกระจายยา	3.5 ลิตร/กก.	1,260 ลิตร
การจับกับโปรตีนในเลือด	30%	90%
การเปลี่ยนแปลงสภาพยา	CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4	CYP3A4
การกำจัดยา	ไต: 85%	อุจจาระ: 15%
ค่าครึ่งชีวิต	5-6 ชม.	13-35 ชม.
อาการไม่พึงประสงค์	- การรับรสสัมผัสเปลี่ยนไป: 15% - ปวดศีรษะ: 4.2-5.2%	- ความดันโลหิตต่ำ - ท้องผูก - กลุ่มอาการของการเคลื่อนไหวของร่างกายผิดปกติ

คำย่อ: PO; รูปแบบรับประทาน, IV; รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous injection), %; ร้อยละ, Tmax; เวลาในการดูดซึมยาจนถึงระดับสูงสุดในเลือด

Dexamethasone

Dexamethasone เป็นยาในกลุ่ม glucocorticoid กลไกการออกฤทธิ์ในการต้านอาเจียนของ dexamethasone นั้นยังไม่มีที่ทราบแน่ชัด กลไกการออกฤทธิ์ที่คาดว่าเป็นไปได้คือฤทธิ์ต้านการอักเสบ เนื่องจากยาเคมีบำบัดจะทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อ ซึ่งส่งผลให้เกิดการสร้างสารที่ทำให้เกิดการอักเสบมากขึ้น เช่น eicosanoid เป็นต้น โดยมีงานวิจัยที่ระบุว่า การเกิดกระบวนการอักเสบนั้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่ม glucocorticoid ที่มีฤทธิ์ลดการสร้าง eicosanoid ได้ จึงมีประสิทธิภาพในการต้านอาเจียนได้^[16] นอกจากนี้ dexamethasone ยังถูกรายงานว่ามีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ 5-HT_{3A} จึงลดระดับ serotonin ใน cerebral cortex และ hippocampus^[16] รายละเอียดข้อมูลยา dexamethasone ที่นำมาใช้ในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด แสดงในตารางที่ 7

Olanzapine

Olanzapine เป็นยาในกลุ่ม atypical antipsychotic ออกฤทธิ์โดยการปิดกั้นตัวรับได้หลากหลายชนิด เช่น ตัวรับ D₂, ตัวรับ 5-HT₃, ตัวรับ NK₁, ตัวรับ muscarinic เป็นต้น โดยตัวรับที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนเป็นหลัก ได้แก่ ตัวรับ D₂, ตัวรับ NK₁ และตัวรับ 5-HT₃^[17] รายละเอียดข้อมูลยา olanzapine ที่นำมาใช้ในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด แสดงในตารางที่ 7

Lorazepam

Lorazepam เป็นยาในกลุ่ม benzodiazepine สามารถลดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ โดยการกดการทำงานของ dopamine บริเวณ CTZ^[18] รายละเอียดข้อมูลยา lorazepam ที่นำมาใช้ในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด แสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ข้อมูลของยา dexamethasone, olanzapine และ lorazepam สำหรับป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด^[19-21]

รายการยา	Dexamethasone	Olanzapine	Lorazepam
ขนาดยา	12-20 มก. วันละ 1 ครั้ง (PO หรือ IV)	5-10 มก. วันละ 1 ครั้ง (PO หรือ IV)	0.5-1 มก. ทุก 6 ชม. (PO หรือ IV)
Tmax	1 ชม.	6 ชม.	2 ชม.
ปริมาตรการกระจายยา	2 ลิตร/กก.	1,000 ลิตร	1.3 ลิตร/กก.
การจับกับโปรตีนในเลือด	77%	93%	85-91%
การเปลี่ยนสภาพยา	CYP3A4	CYP1A2, CYP2D6	Conjugation
การกำจัดยา	ไต: 10%	ไต: 57% อุจจาระ: 30%	ไต: 88% อุจจาระ: 7%
ค่าครึ่งชีวิต	4 ชม.	30 ชม.	12-14 ชม.
อาการไม่พึงประสงค์	- ความดันโลหิตสูง: 13% - ตาขาวอักเสบ: 6% - ต้อกระจก: 5-54%	- ความดันโลหิตต่ำเมื่อ เปลี่ยนท่าทาง: 5% - น้ำตาลในเลือดสูง: 20% - น้ำหนักขึ้น: 7% - อ่อนแรง: 5-27%	- มึนงง: 6.9% - ง่วงนอน: 15.9% - อ่อนแรง: 4.2%

คำย่อ: PO; รูปแบบรับประทาน, IV; รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous injection), %; ร้อยละ, Tmax; เวลาในการดูดซึมยาจนถึงระดับสูงสุดในเลือด

การเลือกใชยาต้านอาเจียนสำหรับป้องกัน อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด

แนวทางปฏิบัติขององค์กร NCCN ปี ค.ศ. 2022 ได้แนะนำการเลือกใชยาต้านอาเจียนในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดจากยาเคมีบำบัด โดยพิจารณาถึงระดับความเสี่ยงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน^[4] ซึ่งมีแนวทางในการเลือกใชยาดังนี้

อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดแบบ เฉียบพลันหรือล่าช้า

ยาเคมีบำบัดรูปแบบฉีด

ยาฉีดกลุ่มที่มีความเสี่ยงระดับสูง

หากผู้ป่วยมีการใชยาฉีดที่มีความเสี่ยงในการเกิด

อาการคลื่นไส้อาเจียนระดับสูง จะมีแนวทางในการใชยาสำหรับป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดจากยาเคมีบำบัดทั้งหมด 3 รูปแบบ ได้แก่ รูปแบบ A, B และ C ดังแสดงในตารางที่ 8 โดยแนะนำให้เลือกใช้รูปแบบ A เป็นลำดับแรก นอกจากนี้ จำนวนรายการยาของผู้ป่วยจะแตกต่างกันตามประเภทของภาวะคลื่นไส้อาเจียน แบ่งเป็นแบบเฉียบพลัน (วันที่ 1) และแบบล่าช้า (วันที่ 2, 3 และ 4) โดยวันที่ 1 ผู้ป่วยจะได้รับยา 3-4 รายการ และเมื่อถึงวันที่ 2, 3 และ 4 จะลดรายการยาลง 1 รายการ ยกเว้นรูปแบบ B ที่วันที่ 2, 3 และ 4 มีการใชยาเพียง 1 รายการ เนื่องจากวันที่ 1 มีการใชยา palonosetron ซึ่งเป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตนานทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์ครอบคลุมถึงวันที่ 2, 3 และ 4 ได้^[4]

ตารางที่ 8 แนวทางการเลือกยาในผู้ที่ได้รับยาฉีดกลุ่มที่มีความเสี่ยงระดับสูง^[4]

รูปแบบ	วันที่ 1	วันที่ 2, 3 และ 4
รูปแบบ A	ใช้ยา 4 ตัวร่วมกัน ดังนี้ - Olanzapine 5-10 มก. รับประทาน วันละ 1 ครั้ง - ยากลุ่ม NK₁ receptor antagonists 1 รายการ - ยากลุ่ม 5-HT₃ receptor antagonists 1 รายการ - Dexamethasone 12 มก. รับประทานหรือฉีดทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง	ใช้ยา 3 ตัวร่วมกัน ดังนี้ - Olanzapine 5-10 มก. รับประทาน วันละ 1 ครั้ง - Aprepitant 80 มก. รับประทาน วันละ 1 ครั้ง เฉพาะวันที่ 2-3 (กรณีวันที่ 1 เลือกใช้ aprepitant) - Dexamethasone 8 มก. รับประทานหรือฉีดทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง
รูปแบบ B	ใช้ยา 3 ตัวร่วมกัน ดังนี้ - Olanzapine 5-10 มก. รับประทาน วันละ 1 ครั้ง - Palonosetron 0.25 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง - Dexamethasone 12 มก. รับประทานหรือฉีดทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง	- Olanzapine 5-10 มก. รับประทาน วันละ 1 ครั้ง
รูปแบบ C	ใช้ยา 3 ตัวร่วมกัน ดังนี้ - ยากลุ่ม NK₁ receptor antagonists 1 รายการ - ยากลุ่ม 5-HT₃ receptor antagonists 1 รายการ - Dexamethasone 12 มก. รับประทานหรือฉีดทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง	ใช้ยา 2 ตัวร่วมกัน ดังนี้ - Aprepitant 80 มก. รับประทาน วันละ 1 ครั้ง เฉพาะวันที่ 2-3 (กรณีวันที่ 1 เลือกใช้ aprepitant) - Dexamethasone 8 มก. รับประทานหรือฉีดทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง

ยาฉีดกลุ่มที่มีความเสี่ยงระดับปานกลาง

หากผู้ป่วยมีการใช้ยาฉีดที่มีความเสี่ยงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนระดับปานกลาง จะมีแนวทางในการใช้ยาสำหรับป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดจากยาเคมีบำบัดทั้งหมด 3 รูปแบบ ได้แก่ รูปแบบ A, B และ C ดังแสดงในตารางที่ 9 ซึ่งจำนวนรายการยาของผู้ป่วยจะแตกต่างกันไปตามประเภทของภาวะคลื่นไส้อาเจียน เช่นเดียวกับยาฉีดกลุ่มที่

มีความเสี่ยงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนสูง แต่แบ่งเป็นแบบเฉียบพลัน (วันที่ 1) และแบบล่าช้า (วันที่ 2 และ 3) โดยวันที่ 1 ผู้ป่วยจะได้รับยา 2-3 รายการ และเมื่อถึงวันที่ 2 และ 3 จะลดรายการยาลง 1 รายการ ยกเว้นรูปแบบ B เนื่องจากมีการใช้ยา palonosetron ซึ่งเป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตนาน ทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์ครอบคลุมถึงวันที่ 2 และ 3 ได้^[4]

ตารางที่ 9 แนวทางการเลือกยาในผู้ได้รับยาฉีดยาที่มีความเสี่ยงระดับปานกลาง^[4]

รูปแบบ	วันที่ 1	วันที่ 2 และ 3
รูปแบบ A	ใช้ยา 2 ตัวร่วมกัน ดังนี้ - ยากลุ่ม 5-HT₃ receptor antagonists 1 รายการ - Dexamethasone 12 มก. รับประทานหรือฉีดทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง	เลือกใช้ยาตัวใดตัวหนึ่ง ดังนี้ - Dexamethasone 8 มก. รับประทานหรือฉีดทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง - ยากลุ่ม 5-HT₃ receptor antagonists 1 รายการ
รูปแบบ B	ใช้ยา 3 ตัวร่วมกัน ดังนี้ - Olanzapine 5-10 มก. รับประทาน วันละ 1 ครั้ง - Palonosetron 0.25 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง - Dexamethasone 12 มก. รับประทานหรือฉีดทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง	- Olanzapine 5-10 มก. รับประทาน วันละ 1 ครั้ง
รูปแบบ C	ใช้ยา 3 ตัวร่วมกัน ดังนี้ - ยากลุ่ม NK₁ receptor antagonists 1 รายการ - ยากลุ่ม 5-HT₃ receptor antagonists 1 รายการ - Dexamethasone 12 มก. รับประทานหรือฉีดทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง	ใช้ยา 2 ตัวร่วมกัน ดังนี้ - Aprepitant 80 มก. รับประทาน วันละ 1 ครั้ง (กรณีวันที่ 1 เลือกใช้ aprepitant) - Dexamethasone 8 มก. รับประทานหรือฉีดทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง (พิจารณาให้หรือไม่ก็ได้)

ยาฉีดยาที่มีความเสี่ยงระดับต่ำ

หากผู้ป่วยมีการใช้ยาฉีดยาที่มีความเสี่ยงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนระดับต่ำ ผู้ป่วยจะได้รับยาสำหรับป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดจากยาเคมีบำบัด โดยไม่มีการคำนึงถึงประเภทของภาวะคลื่นไส้อาเจียน ซึ่งแนวทางของ NCCN ปี ค.ศ. 2022 ได้แนะนำให้ใช้ยาตัวใดตัวหนึ่ง^[4] ดังต่อไปนี้

- Dexamethasone: 8-12 มิลลิกรัม รับประทานหรือฉีดทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง
- Metoclopramide: 10-20 มิลลิกรัม รับประทานหรือฉีดทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง

- Prochlorperazine: 10 มิลลิกรัม รับประทานหรือฉีดทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง

- ยากลุ่ม 5-HT₃ receptor antagonists: 1 รายการ
- Dolasetron: 100 มิลลิกรัม รับประทาน วันละ 1 ครั้ง
- Granisetron: 1-2 มิลลิกรัม รับประทาน วันละ 1 ครั้ง
- Ondansetron: 8-16 มิลลิกรัม รับประทาน วันละ 1 ครั้ง

ยาฉีดยาที่มีความเสี่ยงระดับเล็กน้อย

หากผู้ป่วยมีการใช้ยาฉีดยาที่มีความเสี่ยงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนระดับเล็กน้อย แนวทางของ NCCN ปี ค.ศ. 2022 ยังไม่แนะนำให้เริ่มใช้ยาสำหรับป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดแบบเฉียบพลันหรือล่าช้า^[4]

ยาเคมีบำบัดรูปแบบรับประทาน

ยารับประทานกลุ่มที่มีความเสี่ยงระดับปานกลางถึงสูง

หากผู้ป่วยมีการใช้ยารับประทานที่มีความเสี่ยงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนระดับปานกลางถึงสูง แนวทางของ NCCN ปี ค.ศ. 2022 แนะนำให้ใช้ยาสำหรับป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด คือ ยากลุ่ม 5-HT₃ receptor antagonists ตัวใดตัวหนึ่ง^[4] ดังต่อไปนี้

- Dolasetron: 100 มิลลิกรัม รับประทาน วันละ 1 ครั้ง
- Granisetron: 1-2 มิลลิกรัม รับประทาน วันละ 1 ครั้ง หรือ 3.1 มิลลิกรัม รูปแบบแผ่นแปะผิวหนัง แปะทุก 7 วัน
- Ondansetron: 8-16 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง

ยารับประทานกลุ่มที่มีความเสี่ยงระดับเล็กน้อยถึงต่ำ

หากผู้ป่วยมีการใช้ยารับประทานที่มีความเสี่ยงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนระดับเล็กน้อยถึงต่ำ แนวทางของ NCCN ปี ค.ศ. 2022 แนะนำให้ใช้ยาสำหรับป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดโดยใช้ยาตัวใดตัวหนึ่ง^[4] ดังต่อไปนี้

- Metoclopramide: 10-20 มิลลิกรัม รับประทาน ทุก 6 ชั่วโมง เมื่อมีอาการ
- Prochlorperazine: 10 มิลลิกรัม รับประทานทุก 6 ชั่วโมง เมื่อมีอาการ
- ยากลุ่ม 5-HT₃ receptor antagonists: 1 รายการ
 - Dolasetron: 100 มิลลิกรัม รับประทาน วันละ 1 ครั้ง เมื่อมีอาการ

- Granisetron: 1-2 มิลลิกรัม รับประทาน วันละ 1 ครั้ง เมื่อมีอาการ

- Ondansetron: 8-16 มิลลิกรัม รับประทาน วันละ 1 ครั้ง เมื่อมีอาการ

อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่เกิดขึ้นแม้ได้รับการป้องกันตามมาตรฐานแล้ว

การเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่เกิดขึ้นแม้ได้รับการป้องกันตามมาตรฐานแล้วผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาต้านอาเจียนเพิ่มเติม ดังนั้นแนวทางของ NCCN ปี ค.ศ. 2022 จึงแนะนำให้เพิ่มยาตัวใดตัวหนึ่งดังตารางที่ 10 ซึ่งต้องเป็นยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างจากยาเดิมที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ก่อนแล้ว^[4]

บทสรุป

แนวทางปฏิบัติขององค์กร NCCN ปี ค.ศ. 2022 ได้แนะนำการเลือกใช้ยาสำหรับป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดจากยาเคมีบำบัด โดยพิจารณาถึงประเภทและระดับความเสี่ยงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน การจำแนกระดับความเสี่ยงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดจะมีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับชนิด และรูปแบบของยาเคมีบำบัดว่าเป็นรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำหรือรับประทาน ยาที่ถูกแนะนำให้ใช้ ได้แก่ ยากลุ่ม 5-HT₃ receptor antagonists, NK₁ receptor antagonists, dopamine receptor antagonists รวมถึงยาอื่น ๆ เช่น dexamethasone, olanzapine, lorazepam เป็นต้น

ตารางที่ 10 ยาที่ใช้กรณีผู้ป่วยมีภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่เกิดขึ้นแม้ได้รับการป้องกันตามมาตรฐานแล้ว^[4]

กลุ่มยา	ตัวอย่างยา
Atypical antipsychotics	- Olanzapine 5-10 มก. รับประทาน วันละ 1 ครั้ง (แนะนำให้ใช้เป็นลำดับแรก)
Benzodiazepines	- Lorazepam 0.5-1 มก. รับประทานหรืออมใต้ลิ้นหรือฉีดทางหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชั่วโมง
Cannabinoids	- Dronabinol capsule 5-10 มก. รับประทาน 3-4 ครั้ง/วัน - Dronabinol oral solution 2.1-4.2 มก./ม. ² รับประทาน 3-4 ครั้ง/วัน
Phenothiazines	- Prochlorperazine 25 มก. เหน็บทางทวารหนักทุก 12 ชั่วโมง - Prochlorperazine 10 มก. รับประทานหรือฉีดทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง - Promethazine 25 มก. เหน็บทางทวารหนักทุก 6 ชั่วโมง - Promethazine 12.5-25 มก. รับประทานทุก 4-6 ชั่วโมง
5-HT ₃ receptor antagonists	- Dolasetron 100 มก. รับประทาน วันละ 1 ครั้ง - Granisetron 1-2 มก. รับประทาน วันละ 1 ครั้ง - Granisetron 0.01 มก./กก. ฉีดทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง - Granisetron 3.1 มก. ในรูปแบบแผ่นแปะผิวหนัง แปะทุก 7 วัน - Ondansetron 8 มก. รับประทานหรือฉีดทางหลอดเลือดดำทุก 8-12 ชั่วโมง
Corticosteroids	- Dexamethasone 12 มก. รับประทานหรือฉีดทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง
อื่นๆ	- Haloperidol 0.5-2 มก. รับประทานหรือฉีดทางหลอดเลือดดำทุก 4-6 ชั่วโมง - Metoclopramide 10-20 มก. รับประทานหรือฉีดทางหลอดเลือดดำทุก 4-6 ชั่วโมง - Scopolamine 1.5 มก. ในรูปแบบแผ่นแปะผิวหนัง แปะทุก 72 ชั่วโมง

เอกสารอ้างอิง

- Majem M, de Las Peñas R, Virizuela JA, Cabezón-Gutiérrez L, Cruz P, Lopez-Castro R, et al. SEOM clinical guideline emesis 2021. Clin Transl Oncol. 2022; 24:712-23.
- Sun Y, Zheng Y, Yang X, Xie K, Du C, He L, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy in cancer centers in Sichuan, China. J Cancer Res Clin Oncol. 2021; 147:2701-8.
- Gupta K, Walton R, Kataria SP. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathogenesis, recommendations, and new trends. Cancer Treat Res Commun. 2021; 26:100278.
- National comprehensive cancer network. Antiemesis (Version 2.2022). [cited 2022 Dec 20]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
- Dolasetron. In: In Depth Answers [Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2022 [cited 2022 Dec 20]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
- Granisetron. In: In Depth Answers [Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2022 [cited 2022 Dec 20]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
- Ondansetron. In: In Depth Answers [Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2022 [cited 2022 Dec 20]. Available from: www.micromedexsolutions.com.

8. Palonosetron. In: In Depth Answers [Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2022 [cited 2022 Dec 20]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
9. Aprepitant. In: In Depth Answers [Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2022 [cited 2022 Dec 20]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
10. Fosaprepitant. In: In Depth Answers [Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2022 [cited 2022 Dec 20]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
11. Netupitant. In: In Depth Answers [Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2022 [cited 2022 Dec 20]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
12. Fosnetupitant. In: In Depth Answers [Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2022 [cited 2022 Dec 20]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
13. Rolapitant. In: In Depth Answers [Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2022 [cited 2022 Dec 20]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
14. Metoclopramide. In: In Depth Answers [Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2022 [cited 2022 Dec 20]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
15. Haloperidol. In: In Depth Answers [Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2022 [cited 2022 Dec 20]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
16. Chu CC, Hsing CH, Shieh JP, Chien CC, Ho, CM, Wang JJ. The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting. *Eur J Pharmacol.* 2014; 722:48-54.
17. Saudemont G, Prod'Homme C, Da Silva A, Villet S, Reich M, Penel N, et al. The use of olanzapine as an antiemetic in palliative medicine: a systematic review of the literature. *BMC Palliat Care.* 2020; 19:56.
18. Athavale A, Athavale T, Roberts DM. Antiemetic drugs: what to prescribe and when. *Aust Prescr.* 2020; 43:49-56.
19. Dexamethasone. In: In Depth Answers [Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2022 [cited 2022 Dec 20]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
20. Olanzapine. In: In Depth Answers [Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2022 [cited 2022 Dec 20]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
21. Lorazepam. In: In Depth Answers [Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2022 [cited 2022 Dec 20]. Available from: www.micromedexsolutions.com.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-007-04-2566

จำนวน 2 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 27 เมษายน 2566

วันที่หมดอายุ: 26 เมษายน 2567

ยายับยั้งเอนไซม์ฟอสโฟไดเอสเทอร์เลส (Phosphodiesterase Inhibitors)

กฤษฎา ศักดิ์ชัยศรี

ภ.บ., พร.ด. (เภสัชวิทยา)

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ยายับยั้งฟอสโฟไดเอสเทอร์เลส (phosphodiesterase (PDE) inhibitors) เป็นกลุ่มของยาที่ป้องกันการย่อย cyclic adenosine monophosphate (cAMP) และ cyclic guanosine monophosphate (cGMP) ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดและหลอดเลือดคลายตัว ยาในกลุ่มนี้ได้รับอนุมัติให้ใช้สำหรับรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ ภาวะความดันโลหิตสูง โรคต่อมลูกหมากโต โรคสะเก็ดเงิน และโรคผิวหนังแพ้ผิวหนัง ในบทความนี้จะกล่าวถึงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา อาการไม่พึงประสงค์ และปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องของยากลุ่ม PDE inhibitors ที่มีจำหน่ายอยู่ในปัจจุบันสำหรับการรักษาโรคระบบทางเดินหายใจ ระบบหัวใจและหลอดเลือด และระบบภูมิคุ้มกัน

คำสำคัญ

Phosphodiesterase inhibitor, PDE, cAMP, cGMP

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายบทบาทของฟอสโฟไดเอสเทอเรส (phosphodiesterase) ต่อการทำงานของระบบต่าง ๆ ของร่างกายได้
2. อธิบายฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยายับยั้งฟอสโฟไดเอสเทอเรส (phosphodiesterase inhibitors) แต่ละไอโซฟอร์มได้

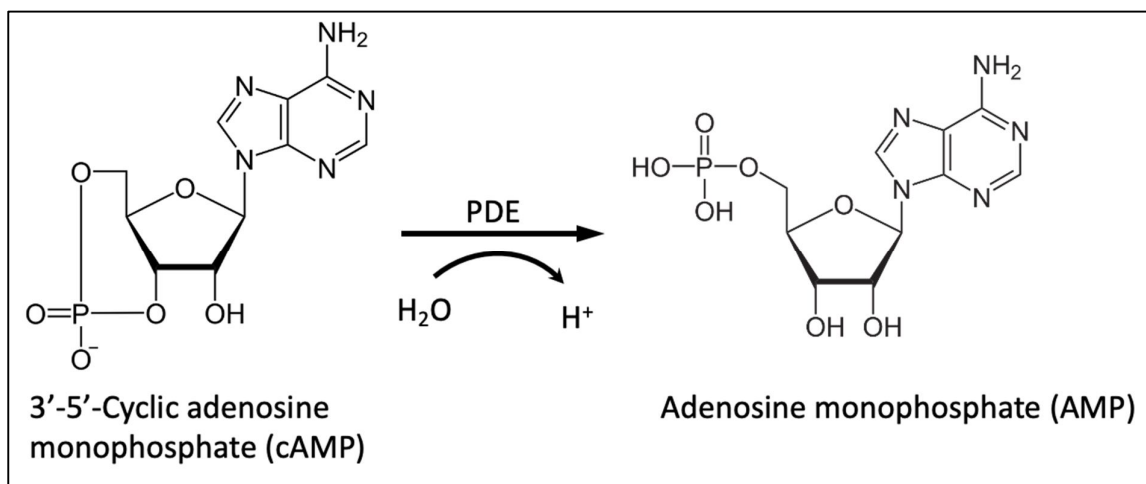
ฟอสโฟไดเอสเทอเรส

(Phosphodiesterases, PDEs)¹⁻⁴

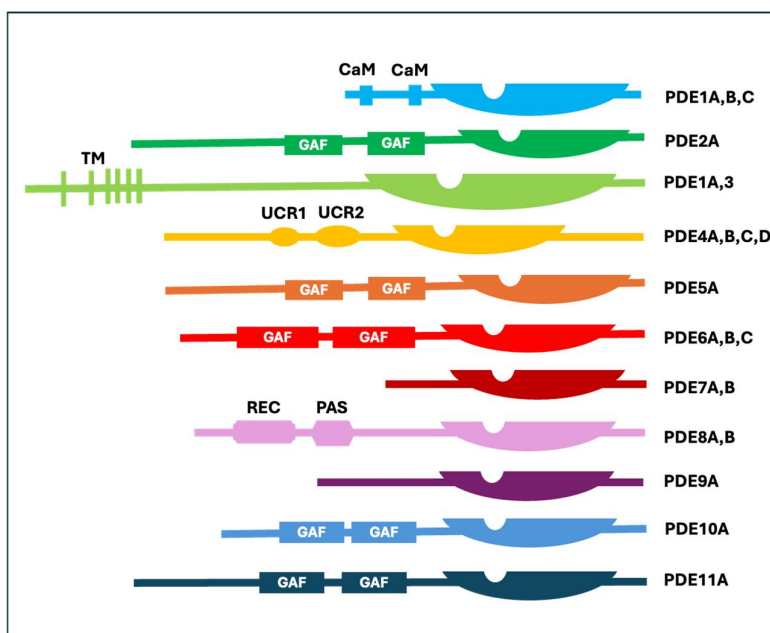
PDEs เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ย่อย cyclic nucleotides ได้แก่ 3',5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP) (รูปที่ 1) และ 3',5'-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) ให้เป็น adenosine 5'-monophosphate (AMP) หรือ guanosine 5'-monophosphate (GMP) ตามลำดับ cAMP และ cGMP ทำหน้าที่เป็น secondary messenger ที่ควบคุมการทำงานในระบบต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น ปริมาตรเลือดส่งออกจากหัวใจต่อนาที (cardiac output) แรงต้านทานของหลอดเลือด (vascular resistance) การตอบสนองทาง

ภูมิคุ้มกัน (immune response) การอักเสบ (inflammation) ความยืดหยุ่นตัวของสมอง (neuroplasticity) ความสามารถในการเห็นภาพ (vision) และการสืบพันธุ์ (reproduction) ดังนั้น PDEs จึงเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการทำงานของระบบต่าง ๆ ในร่างกาย การทำงานที่ผิดปกติของ PDE จึงมีความสัมพันธ์กับพยาธิสรีรวิทยาของระบบประสาท ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบภูมิคุ้มกัน ภาวะเจริญพันธุ์ โรคกระเริง และเมตาบอลิซึม

PDEs เป็นกลุ่มเอนไซม์ที่ประกอบด้วย 11 แฟมิลี (PDE1-PDE11) ซึ่งแบ่งตามความคล้ายคลึงกันในส่วนของ C-terminal catalytic domain ในแต่ละแฟมิลีจะมี 1 ถึง 4 subtypes เนื่องจากมีความแตกต่างกันในแง่ของจำนวน amino acids และความซับซ้อนของ N-terminal regulatory domain (รูปที่ 2) PDE1, PDE2, PDE3, PDE10 และ PDE11 ย่อย cAMP และ cGMP ส่วน PDE4, PDE7 และ PDE8 ย่อยเฉพาะ cAMP และ PDE5, PDE6 และ PDE9 ย่อยเฉพาะ cGMP แต่ละไอโซฟอร์มของ PDEs มีการกระจายไปยังเนื้อเยื่อที่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1 ดังนั้น PDE ไอโซฟอร์มแต่ละชนิดจึงเป็นเป้าหมายที่สำคัญในการหาแนวทางการรักษาโรคต่าง ๆ ตามพยาธิสรีรวิทยาที่เกี่ยวข้อง



รูปที่ 1 การทำงานของ phosphodiesterase (PDE)⁵ cAMP จะถูกย่อยด้วยกระบวนการไฮโดรไลซิส (hydrolysis) โดย PDE ทำให้ได้ adenosine-5'-monophosphate (AMP)



รูปที่ 2 PDE แฟมิลี² การแบ่งแฟมิลีของ PDE นั้นแบ่งตามความคล้ายคลึงกันในส่วนของ C-terminal catalytic domain ซึ่งในแต่ละแฟมิลีอาจมีหลายไอโซฟอร์มขึ้นกับขนาดของโปรตีนและความซับซ้อนในส่วนของ N-terminal regulatory domain (CaM, calmodulin-binding domain; GAF, cGMP-binding PDEs Anabaena adenylyl cyclases and E. coli FhlA; TM, transmembrane domain of PDE3; UCR, upstream conserved region; REC, signal receiver domain; PAS, Per-Arnt-Sim domain)

ตารางที่ 1 ความจำเพาะต่อ substrate และการกระจายของ PDE ไอโซฟอร์มในเนื้อเยื่อของร่างกาย¹⁻³

PDE family	ความจำเพาะต่อ substrate	การกระจายของ PDE ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ
PDE1	cAMP/cGMP	ระบบประสาท ระบบหัวใจและหลอดเลือด ปอด ระบบภูมิคุ้มกัน ระบบสืบพันธุ์เพศชาย
PDE2	cAMP/cGMP	ต่อมหมวกไต สมอง หัวใจ ปอด ตับ เกล็ดเลือด แมโครฟาจ
PDE3	cAMP/cGMP	หัวใจ เกล็ดเลือด ปอด ตับ ระบบประสาท เนื้อเยื่อไขมัน ตับอ่อน ไต แมโครฟาจ ระบบสืบพันธุ์
PDE4	cAMP	ระบบประสาท ระบบสืบพันธุ์เพศชาย การอักเสบ ระบบหัวใจและหลอดเลือด ไต ตับ
PDE5	cGMP	เกล็ดเลือด ปอด สมอง ไต รก ตับอ่อน กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด กล้ามเนื้อลาย หัวใจ ตับ ระบบภูมิคุ้มกัน ระบบทางเดินอาหาร
PDE6	cGMP	เซลล์รับแสงที่ตา (retinal photoreceptors)
PDE7	cAMP	ระบบภูมิคุ้มกัน กล้ามเนื้อลาย หัวใจ สมอง ไต ตับ ตับอ่อน
PDE8	cAMP	อัมพาต รังไข่ ม้าม ลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ ไต ระบบภูมิคุ้มกัน สมอง ต่อมไทรอยด์
PDE9	cGMP	ไต สมอง ม้าม ต่อมลูกหมาก ลำไส้เล็ก ปอด ตับ
PDE10	cAMP/cGMP	ระบบประสาท อัมพาต ต่อมไทรอยด์ ต่อมใต้สมอง กล้ามเนื้อ
PDE11	cAMP/cGMP	กล้ามเนื้อลาย ระบบสืบพันธุ์เพศชาย ต่อมใต้สมอง ต่อมน้ำลาย ไต หัวใจ ตับ

Phosphodiesterase inhibitors (PDE inhibitors)²⁻⁴

PDE inhibitors เป็นกลุ่มของสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์ PDE ในเซลล์เป้าหมาย ผลจากการยับยั้ง PDE ทำให้ระดับของ cAMP หรือ cGMP ในเซลล์เป้าหมายเพิ่มขึ้น จากนั้นจะทำให้เกิดผลตามแต่ฤทธิ์ของ cAMP หรือ cGMP ในแต่ละเซลล์เป้าหมาย เช่น กล้ามเนื้อเรียบคลายตัว (smooth muscle relaxation) หลอดเลือดคลายตัว (vasodilatory effect) และหลอดลมขยาย (bronchodilatory effect)

PDE inhibitors ที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหาร และยาให้ใช้ในการรักษาโรคนั้นมีทั้งแบบที่ออกฤทธิ์แบบ

จำเพาะและออกฤทธิ์แบบไม่จำเพาะ โรคหรือภาวะที่สามารถใช้ PDE inhibitors ในการรักษาได้แก่ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) ภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ (erectile dysfunction, ED) ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension) โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน (peripheral artery disease) และภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) (ตารางที่ 2) PDE inhibitors นั้นมีทั้งที่ออกฤทธิ์แบบไม่จำเพาะ (nonspecific PDE inhibitors) และออกฤทธิ์แบบจำเพาะต่อ PDE3, PDE4, PDE5 และ PDE10

ตารางที่ 2 PDE inhibitors ที่มีวางจำหน่ายในปัจจุบัน¹⁻³

Name	PDE เป้าหมาย	ข้อบ่งใช้
Cilostazol	PDE3	อาการปวดขาเป็นพัก ๆ ที่มีสาเหตุมาจากโรคหลอดเลือดแดงอุดตัน (intermittent claudication)
Milrinone	PDE3	ภาวะหัวใจล้มเหลว
Amrinone	PDE3	ภาวะหัวใจล้มเหลว
Enoximone	PDE3	ภาวะหัวใจล้มเหลว
Olprinone	PDE3	ภาวะหัวใจล้มเหลว
Roflumilast	PDE4	โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง
Apremilast	PDE4	โรคสะเก็ดเงิน
Crisaborole	PDE4	โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง
Sildenafil	PDE5	ภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง โรคต่อมลูกหมากโต
Vardenafil	PDE5	ภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ โรคต่อมลูกหมากโต
Tadalafil	PDE5	ภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง โรคต่อมลูกหมากโต
Avanafil	PDE5	ภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ โรคต่อมลูกหมากโต
Udenafil	PDE5	ภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ
Mirodenafil	PDE5	ภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ
Papaverine	PDE10A	อาการปวดเกร็งของอวัยวะต่าง ๆ ภายในร่างกาย
Theophylline	PDE3, 4, 7	โรคหืดและภาวะหลอดลมตีบ
Aminophylline	PDE3, 4, 7	โรคหืดและภาวะหลอดลมตีบ
Pentoxifylline	PDE4, 5	อาการปวดขาเป็นพัก ๆ ที่มีสาเหตุมาจากโรคหลอดเลือดแดงอุดตัน
Ibudilast	PDE3, 4, 10, 11	โรคหืด โรคหลอดเลือดสมอง โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis) โรคภูมิแพ้ขึ้นตา (allergic conjunctivitis)
Dipyridamole	PDE1, 3, 8	ป้องกันการจับตัวของเกล็ดเลือด

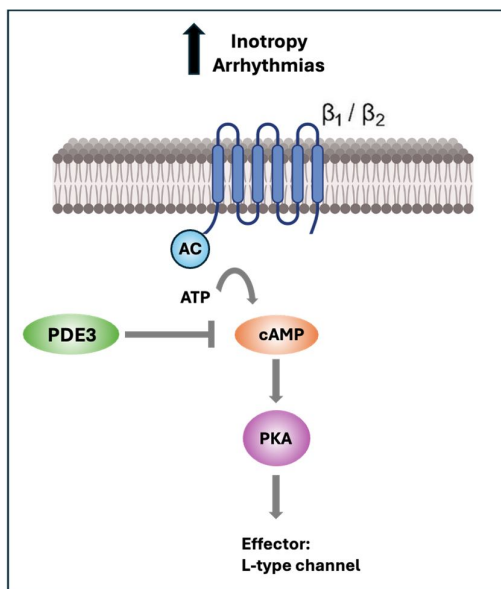
PDE inhibitors ที่ออกฤทธิ์แบบไม่จำเพาะ (nonspecific PDE inhibitors)³⁻⁵

PDE inhibitors ที่ออกฤทธิ์แบบไม่จำเพาะ เช่น theophylline และ aminophylline ออกฤทธิ์ยับยั้ง PDE3, PDE4 และ PDE7 เพื่อใช้ในการรักษาโรคหืดและภาวะหลอดลมตีบ pentoxifylline ออกฤทธิ์ยับยั้ง PDE4 และ PDE5 เพื่อใช้ในการรักษาอาการปวดขาเป็นพัก ๆ ที่มีสาเหตุมาจากโรคหลอดเลือดแดงอุดตัน ibudilast ออกฤทธิ์ยับยั้ง PDE3, PDE4, PDE10 และ PDE11 เพื่อใช้ในการรักษาโรคหืด โรคปอดอักเสบสาหัสเสื่อมแข็ง และโรคภูมิแพ้ขึ้นตา และ dipyridamole ออกฤทธิ์ยับยั้ง PDE1, PDE3 และ PDE8 เพื่อใช้ป้องกันการจับตัวของเกล็ดเลือด

PDE inhibitors ที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ PDE3 (PDE3 inhibitors)^{4,6-10}

PDE3 เป็นเอนไซม์หลักที่รับผิดชอบต่อการควบคุมระดับของ cAMP ในกล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่ง PDE3 inhibitors

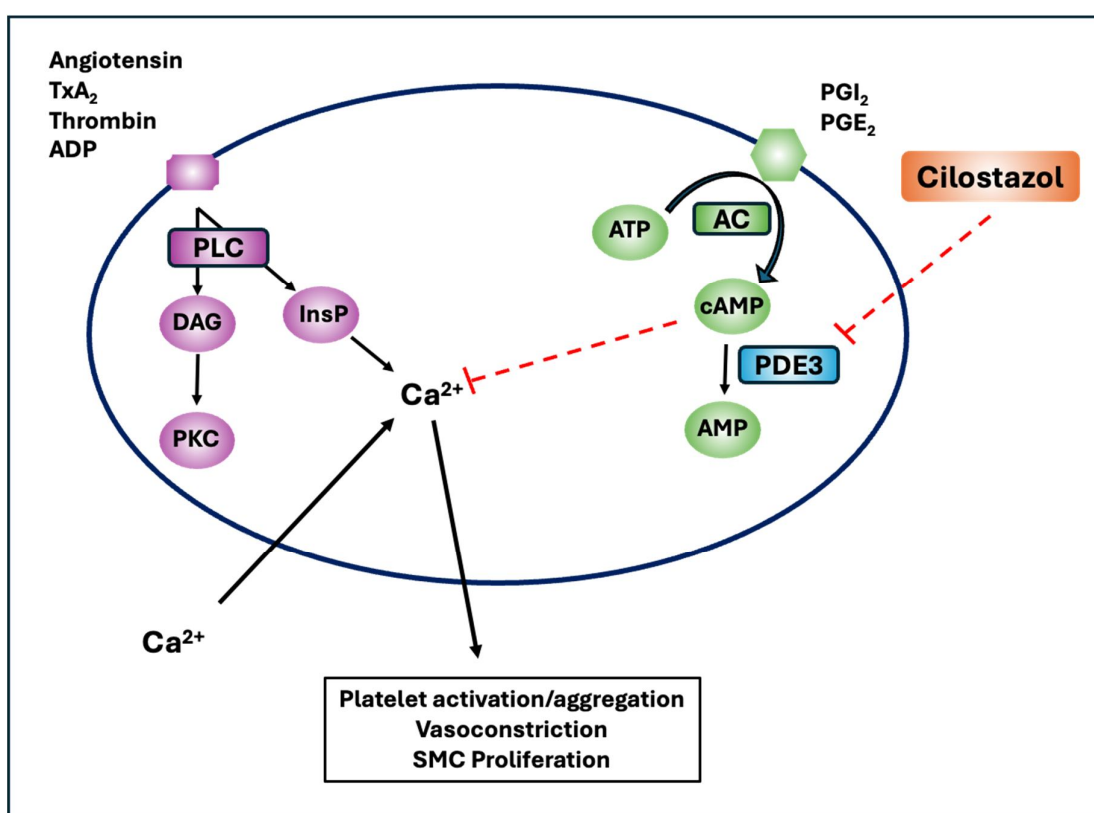
ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง PDE3 แล้วทำให้ระดับ cAMP เพิ่มขึ้น การเพิ่มขึ้นของระดับ cAMP ในกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้แคลเซียมไอออนเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมากขึ้น ส่งผลเพิ่มแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ เพิ่ม stroke volume และ cardiac output (รูปที่ 3) นอกจากนี้ PDE3 inhibitors ยังทำให้หลอดเลือดคลายตัวจึงทำให้ลด afterload อีกด้วย ดังนั้น PDE3 inhibitors ส่วนใหญ่จึงถูกพัฒนาขึ้น เพื่อนำมาใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว ยากลุ่มนี้ที่นำมาใช้รักษาภาวะหัวใจล้มเหลวได้แก่ milrinone, amrinone, enoximone (จำหน่ายในประเทศในทวีปยุโรปบางประเทศ) และ olprinone (จำหน่ายในประเทศญี่ปุ่น) อย่างไรก็ตามยากลุ่มนี้ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia) และภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน (sudden cardiac death) ดังนั้นยาในกลุ่มนี้จึงแนะนำให้ใช้รักษาระยะสั้น (short-term) สำหรับภาวะหัวใจล้มเหลว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานปกติและในผู้ป่วยที่รอการผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจ เกสซ์จลนศาสตร์และอาการไม่พึงประสงค์ของยาในกลุ่มนี้แสดงในตารางที่ 3



รูปที่ 3 Cyclic nucleotide signaling ในกล้ามเนื้อหัวใจ¹¹ เมื่อเกิดการกระตุ้นที่ β_1 หรือ β_2 adrenergic receptor โดย epinephrine ทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของ protein kinase A (PKA) ซึ่ง PKA จะไปเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ที่ L-type voltage-gated calcium channel ทำให้ calcium เข้าเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและส่งผลให้เพิ่มแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (positive inotropic)

นอกจาก PDE3 จะควบคุมระดับของ cAMP ที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแล้ว PDE3 ก็ยังควบคุมระดับของ cAMP ที่เกล็ดเลือดอีกด้วย ซึ่งผลที่เกิดขึ้นจะทำให้หลอดเลือดคลายตัวและลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ดังนั้น PDE3 inhibitors จึงได้ถูกนำไปใช้ในการรักษาอาการปวดขาเป็นพัก ๆ (intermittent claudication) ซึ่งเป็นอาการที่พบได้บ่อยจากโรคหลอดเลือดส่วนปลายตีบ อาการนี้มักจะเกิดขึ้นจากการออกกำลังกายหรือในสภาวะที่คล้ายกัน ทำให้เกิดความต้องการออกซิเจนในกล้ามเนื้อลายมากขึ้น แต่ในผู้ป่วยที่มี

โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบจะไม่สามารถขนส่งออกซิเจนให้กล้ามเนื้อลายได้เพียงพอต่อความต้องการจึงทำให้เกิดอาการปวด PDE3 inhibitors ที่ได้รับอนุมัติให้ใช้ในการรักษาอาการปวดขาเป็นพัก ๆ จากโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ ได้แก่ cilostazol กลไกการออกฤทธิ์ของ cilostazol แสดงในรูปที่ 4 ซึ่งจะออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดคลายตัวและยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด เกล็ดเลือดศาสตร์และอาการไม่พึงประสงค์ของ cilostazol แสดงในตารางที่ 3



รูปที่ 4 กลไกการออกฤทธิ์ของ cilostazol¹⁰ การยับยั้ง PDE3 ในเกล็ดเลือดและกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดโดย cilostazol ทำให้ระดับของ cAMP เพิ่มขึ้น ซึ่งจะยับยั้งการกระตุ้นเกล็ดเลือดและการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ผลที่เกิดขึ้นทำให้ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดและหลอดเลือดขยาย (AC, adenylyl cyclase; ADP, adenosine diphosphate; AMP, adenosine monophosphate; ATP, adenosine triphosphate; DAG, diacyl glycerol; InsP, inositol phosphate; PDE III, phosphodiesterase 3; PGE₂, prostaglandin E₂; PGI₂, prostacyclin; PKC, protein kinase C; PLC, phospholipase C; SMC, smooth muscle cell; TxA, thromboxane A₂)

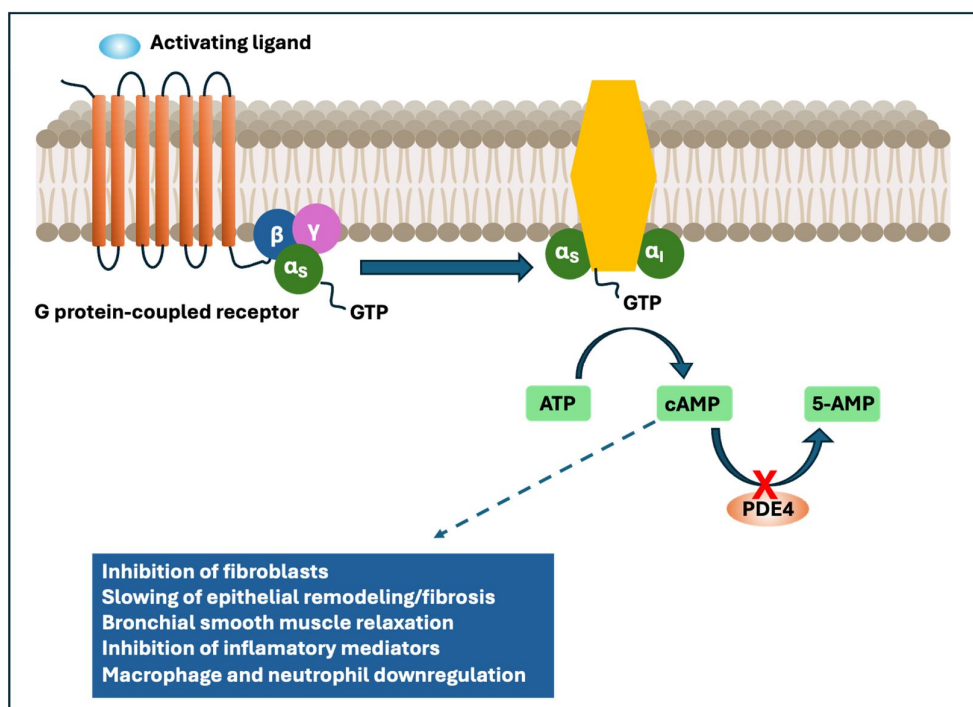
ตารางที่ 3 เกสัชจลนศาสตร์ และอาการไม่พึงประสงค์ของ PDE3 inhibitors¹¹⁻¹⁴

	Milrinone	Amrinone	Enoximone	Cilostazol
Usual Dose	0.375-0.75 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที่	5-10 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที่	0.5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม IV bolus	100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหาร
Vd	0.4-0.5 ลิตร/กิโลกรัม	1.3 ลิตร/กิโลกรัม	4 ลิตร/กิโลกรัม	ไม่มีข้อมูล
Protein binding	70%	20%	70-85%	95-98%
Metabolism	O-glucuronide	N-glycolate, N-acetate, O-glucuronide, N-glucuronide	Sulfide oxidation (active 0.13-0.14 เท่า)	CYP3A4
Half-life	2.3 ชั่วโมง	5.6 ชั่วโมง	6 ชั่วโมง	11-13 ชั่วโมง
Elimination	90% ปัสสาวะ (83% ในรูปเดิม)	10-40% ปัสสาวะ (ในรูปเดิม)	74% ปัสสาวะ	74% ปัสสาวะ, 20% อุจจาระ
Adverse drug reactions	หัวใจเต้นผิดจังหวะ ความดันโลหิตต่ำ ปวดศีรษะ	หัวใจเต้นผิดจังหวะ เกล็ดเลือดต่ำ คลื่นไส้ ท้องเสีย พืชตอบโต้	หัวใจเต้นเร็ว หัวใจเต้นผิดจังหวะ ปวดศีรษะ ท้องเสีย นอนไม่หลับ ความดันโลหิตต่ำ คลื่นไส้	ใจสั่น ปวดศีรษะ ท้องเสีย มึนงง ระคายเคืองจมูก หลอดลมอักเสบ

PDE inhibitors ที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ PDE4 (PDE4 inhibitors)^{3,6,15-19}

PDE4 เป็นเอนไซม์ที่พบได้ในเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ (inflammatory cells) ได้แก่ mast cells, eosinophils, neutrophils, T lymphocytes และ macrophages นอกจากนี้ PDE4 สามารถพบได้ที่สมอง กล้ามเนื้อเรียบ และเนื้อเยื่อในระบบหัวใจและหลอดเลือด แต่พบได้น้อยมากในเกล็ดเลือด ดังนั้น PDE4 inhibitors จึงถูกพัฒนาขึ้นเพื่อใช้ต้านการอักเสบ (anti-inflammation) โดยเฉพาะการรักษาโรคหืดและโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง PDE4 inhibitors ที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ

PDE4 ได้แก่ roflumilast โดยมีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง (มีค่า Forced Expiratory Volume in one second, FEV1 <50%, มีอาการกำเริบบ่อย และมีหลอดลมอักเสบเรื้อรัง) การยับยั้ง PDE4 ในเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบของ roflumilast (รูปที่ 5) ทำให้จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมีอาการกำเริบลดลง แต่ roflumilast ไม่มีผลหรือมีผลเพียงเล็กน้อยต่ออาการและสมรรถภาพปอดของผู้ป่วย อาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นตัวกำหนดขนาดในการรักษาของ roflumilast ได้แก่ ท้องเสีย ปวดศีรษะ และคลื่นไส้



รูปที่ 5 กลไกการออกฤทธิ์ของ roflumilast¹⁹ การยับยั้ง PDE4 ทำให้ระดับของ cAMP เพิ่มขึ้น และทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัว ยับยั้งการอักเสบ และยับยั้งการเกิดพังผืด

นอกจากนี้ PDE4 inhibitors ได้แก่ apremilast ยังได้รับการอนุมัติให้ใช้สำหรับการรักษาโรคสะเก็ดเงิน apremilast ยับยั้ง PDE4 ทำให้ระดับ cAMP สูงขึ้นในเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบและภูมิคุ้มกัน ระดับ cAMP ที่สูงขึ้นนี้ทำให้การสร้าง proinflammatory cytokines เช่น tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-23 (IL-23) และ interferon- γ (IFN- γ) ลดลง และในทางตรงกันข้าม apremilast ทำให้การสร้าง anti-inflammatory mediators เช่น IL-10 เพิ่มขึ้น จากผลในการยับยั้งกระบวนการอักเสบและการควบคุมการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้มีการพัฒนา PDE4 inhibitors เพื่อใช้สำหรับโรคผิวหนังแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) ซึ่ง PDE4 inhibitors ที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในการรักษาโรคผิวหนังแพ้ผิวหนัง ได้แก่ crisaborole โดยที่ crisaborole จะยับยั้งการส่งสัญญาณของ nuclear factor kappa B (NF- κ B) และทำให้การสร้าง inflammatory mediators เช่น IL-4 และ IL-13 ลดลง จึงทำให้ลดการอักเสบได้ เกสัชจลนศาสตร์และอาการไม่พึงประสงค์

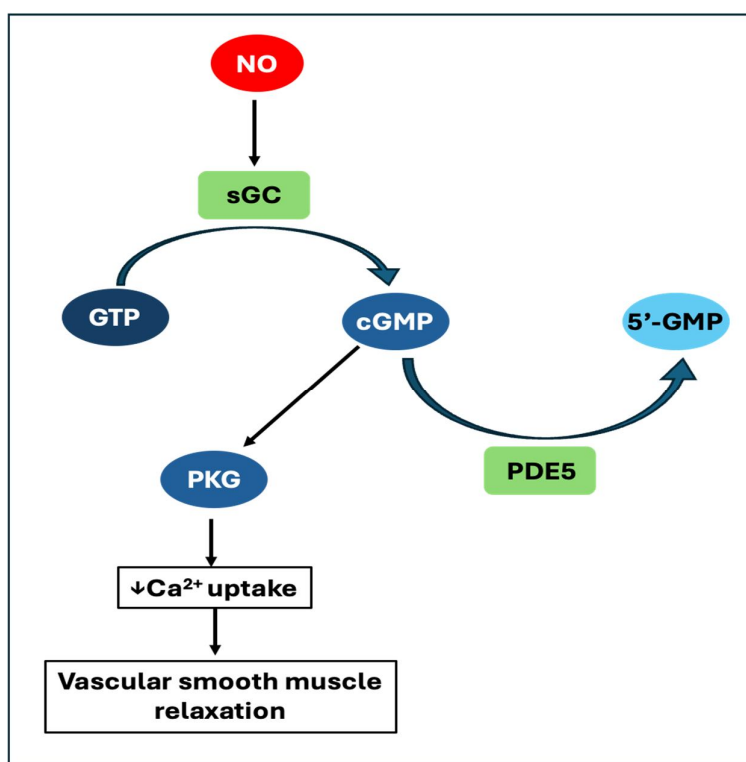
ของ PDE4 inhibitors แสดงในตารางที่ 4

PDE inhibitors ที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ PDE5 (PDE5 inhibitors)^{6,23-26}

PDE5 เป็นเอนไซม์ที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ cGMP ซึ่งระดับของ cGMP ในกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดจะมีบทบาทในการควบคุมความตึงตัวของหลอดเลือด (vascular tone) เมื่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดมีระดับของ nitric oxide (NO) เพิ่มขึ้นจะกระตุ้นการทำงานของ guanylyl cyclase และทำให้การสร้าง cGMP ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดเพิ่มขึ้น ระดับของ cGMP ที่เพิ่มขึ้นนี้จะยับยั้งการไหลเข้าเซลล์ของแคลเซียมและส่งผลให้หลอดเลือดคลายตัว (รูปที่ 6) ดังนั้น PDE5 inhibitors จึงถูกพัฒนาขึ้นเพื่อใช้ในการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ขยายหลอดเลือดจากการควบคุมระดับ cGMP ในกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ได้แก่ภาวะความดันโลหิตสูงและภาวะหยาบสมรรถภาพทางเพศ

ตารางที่ 4 เกสัชจลนศาสตร์ และอาการไม่พึงประสงค์ของ PDE4 inhibitors²⁰⁻²²

	Roflumilast	Apremilast	Crisaborole
Dosage form	Tablet 250 และ 500 ไมโครกรัม	Tablet 10, 20 และ 30 มิลลิกรัม	ยาขี้ผึ้ง (ointment) 2%
Vd	2.9 ลิตร/กิโลกรัม	87 ลิตร	ไม่มีข้อมูล
Protein binding	99%	68%	97%
Metabolism	CYP1A1/2, CYP2C19, and CYP3A4)	CYP3A4	Hydrolysis และ oxidation
Half-life	17 ชั่วโมง	6-9 ชั่วโมง	~12 ชั่วโมง
Elimination	70% ปัสสาวะ	58% ปัสสาวะ, 39% อุจจาระ	ปัสสาวะ (major)
Adverse drug reactions	ท้องเสีย น้ำหนักลด คลื่นไส้ ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ เบื่ออาหาร	ท้องเสีย อาเจียน น้ำหนักลด	ภาวะภูมิไวเกินที่ผิวหนัง



รูปที่ 6 กลไกการออกฤทธิ์ของ PDE5 inhibitors²³ เมื่อมีการสร้าง nitric oxide (NO) เพิ่มขึ้นจะกระตุ้นการทำงานของ soluble guanylyl cyclase (sGC) ซึ่งจะเปลี่ยน GTP ให้เป็น cGMP การเพิ่มขึ้นของระดับ cGMP ในกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดนี้จะไปกระตุ้นการทำงานของ protein kinase G (PKG) ยับยั้งการเข้าเซลล์ของแคลเซียม และลดการหดตัวของหลอดเลือด PDE5 inhibitors จะยับยั้งการทำงานของ PDE5 ที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ส่งผลให้ระดับของ cGMP เพิ่มขึ้น และทำให้หลอดเลือดคลายตัว

การนำ PDE5 inhibitors มาใช้ในการรักษาภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศนั้น เนื่องมาจาก PDE5 inhibitors จะทำให้ระดับ cGMP สูงขึ้น และทำให้หลอดเลือดแดงคลายตัวที่บริเวณ corpus cavernosum ขององคชาต จากนั้นเลือดจะไหลเข้า corpus cavernosum มากขึ้นจนเกิดการแข็งตัวขององคชาต PDE5 inhibitors ที่ได้รับอนุมัติให้ใช้สำหรับภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ ได้แก่ sildenafil, vardenafil, tadalafil, avanafil, udenafil (จำหน่ายในประเทศเกาหลีใต้) และ mirodenafil (จำหน่ายในประเทศเกาหลีใต้) อย่างไรก็ตามยาในกลุ่มนี้ห้ามใช้ร่วมกับยากลุ่มไนเตรท (nitrates) เพราะจะเสริมฤทธิ์ขยายหลอดเลือดของไนเตรท และอาจทำให้เกิดความดันโลหิตลดลงต่ำอย่างรุนแรงได้ (ความดันโลหิตลดลงมากกว่า 25 มิลลิเมตรปรอท) นอกจากนี้ sildenafil และ vardenafil ยังออกฤทธิ์ยับยั้งแบบอ่อน ๆ (weak inhibitor) ต่อ PDE6 อีกด้วย PDE6 เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณที่เซลล์รับแสง (photoreceptor) ดังนั้น sildenafil และ vardenafil อาจทำให้การรับรู้โทน (hue) และความสว่าง (brightness) ของสีเปลี่ยนแปลง จึงทำให้การมองเห็นสีผิดปกติ ส่วน tadalafil มีฤทธิ์ยับยั้ง PDE11 แบบอ่อน ๆ ซึ่ง PDE11 มีการกระจายทั่วไปในร่างกาย รวมถึงในกล้ามเนื้อลาย tadalafil จึงอาจทำให้เกิดอาการปวดหลัง หรือปวดกล้ามเนื้อแขนและขาได้

สำหรับการนำ PDE5 inhibitors มาใช้ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงนั้น เนื่องจาก PDE5 ถูกพบมากที่ปอดและพบว่าในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงนั้นจะมีการสร้าง NO ลดลงและมีระดับ PDE5 สูงขึ้น เมื่อให้ PDE5 inhibitors จะทำให้ระดับ cGMP เพิ่มขึ้นแล้วทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดแดงในปอด PDE5 inhibitors ที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงได้แก่ sildenafil และ tadalafil นอกจากนี้ PDE5 inhibitors ยังใช้เพื่อการรักษากลุ่มอาการทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS) ในผู้

ที่มีภาวะต่อมลูกหมากโตอีกด้วย อาการที่พบได้บ่อยจาก LUTS ได้แก่ ปัสสาวะเร่งรีบ (urinary urgency) ปัสสาวะบ่อย (frequent urination) และปัสสาวะกลางคืน (nocturia) PDE5 inhibitors จะไปยับยั้งการย่อย cGMP ที่บริเวณกล้ามเนื้อเรียบของกระเพาะปัสสาวะและท่อปัสสาวะทำให้ของกล้ามเนื้อเรียบที่บริเวณดังกล่าวเกิดการคลายตัว ส่งผลลดปัสสาวะเหลือค้างในกระเพาะปัสสาวะและลดอาการของกลุ่มอาการในช่วงการปัสสาวะ (voiding symptoms) เกสัชจลนศาสตร์และอาการไม่พึงประสงค์ของ PDE5 inhibitors แสดงในตารางที่ 5

PDE inhibitors ที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ PDE10A (PDE10 inhibitors)^{2,4}

Papaverine ออกฤทธิ์ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดงคลายตัว แต่ยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ที่ชัดเจน อย่างไรก็ตามมีรายงานว่า papaverine สามารถยับยั้งการทำงานของ PDE10A ได้ papaverine ได้รับการอนุมัติให้ใช้เพื่อบรรเทาอาการหดเกร็งของหลอดเลือดแดง (arterial spasm) จากสมองและหลอดเลือดส่วนปลายขาดเลือด (cerebral and peripheral ischemia) และกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmias)

สรุป

PDE inhibitors เป็นกลุ่มยาที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่หลากหลายขึ้นกับไอโซฟอร์มของ PDE ที่ถูกยับยั้ง ในปัจจุบัน PDE inhibitors มีทั้งที่ออกฤทธิ์แบบไม่จำเพาะเจาะจง และแบบจำเพาะต่อไอโซฟอร์มของ PDE (PDE3, PDE4 และ PDE5) PDE3 inhibitors จะมีบทบาทในการรักษาโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด PDE4 inhibitors จะมีบทบาทในการรักษาโรคระบบทางเดินหายใจและการอักเสบ ส่วน PDE5 inhibitors นั้นจะมีบทบาทในการรักษาโรคระบบสืบพันธุ์เพศชายและโรคความดันโลหิตสูง อย่างไรก็ตามยังมีการพัฒนา PDE inhibitors อย่างต่อเนื่องเพื่อใช้ในการรักษาโรคในระบบต่าง ๆ โรคกระเพาะอีกด้วย

ตารางที่ 5 เกล็ดชงเภสัชศาสตร์ และอาการไม่พึงประสงค์ของ PDE5 inhibitors^{2,6,26}

	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil	Avanafil
Bioavailability	41% (mean)	15% (mean)	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
Vd	105 ลิตร	208 ลิตร	63 ลิตร	ไม่มีข้อมูล
Protein binding	96%	95%	94%	99%
Metabolism	CYP3A4 (major), CYP2C9	CYP3A4 (major), CYP3A5, CYP2C	CYP3A4	CYP3A (major), CYP2C
Half-life	4 ชั่วโมง	4-5 ชั่วโมง	17.5 ชั่วโมง	5 ชั่วโมง
Elimination	13% ปัสสาวะ 80% อุจจาระ	2-6% ปัสสาวะ 91-95% อุจจาระ	36% ปัสสาวะ 61% อุจจาระ	21% ปัสสาวะ 62% อุจจาระ
Additional PDE inhibitor	PDE1, PDE6	PDE1, PDE6	PDE11	-
Adverse drug reactions	ปวดศีรษะ หน้าแดง ไม่สบายท้อง คัดจมูก ตาพร่ามัว	ปวดศีรษะ หน้าแดง ไม่สบายท้อง	ปวดศีรษะ ไม่สบายท้อง ปวดกล้ามเนื้อ ปวดหลัง	ปวดศีรษะ หน้าแดง เยื่อจมูกและลำคออักเสบ

เอกสารอ้างอิง

- Ghosh R, Sawant OB, Ganpathy P, Pitre S, Kadam V.J. Phosphodiesterase inhibitors: their role and implications. 2009; 1(4):1148-60.
- Baillie GS, Tejeda GS, Kelly MP. Therapeutic targeting of 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterases: inhibition and beyond. Nat Rev Drug Discov. 2019; 18(10):770-96.
- Torphy TJ. Phosphodiesterase isozymes: molecular targets for novel antiasthma agents. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157(2):351-70.
- Bondarev AD, Attwood MM, Jonsson J, Chubarev VN, Tarasov VV, Liu W, Schiöth HB. Recent developments of phosphodiesterase inhibitors: Clinical trials, emerging indications and novel molecules. Front Pharmacol. 2022; 13:1057083.
- Angelopoulou E, Pyrgelis ES, Piperi C. Emerging potential of the phosphodiesterase (PDE) inhibitor ibudilast for neurodegenerative diseases: An update on preclinical and clinical evidence. Molecules. 2022; 27(23):8448.
- Brunton LL, Knollmann BC. eds. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14e. McGraw Hill; 2023.
- Lehtonen LA, Anttila S, Pentikäinen PJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous inotropic agents. Clin Pharmacokinet. 2004; 43(3):187-203.
- Rao YJ, Xi L. Pivotal effects of phosphodiesterase inhibitors on myocyte contractility and viability in normal and ischemic hearts. Acta Pharmacol Sin. 2009; 30(1):1-24.
- Hutchings DC, Anderson SG, Caldwell JL, Trafford AW. Phosphodiesterase-5 inhibitors and the heart: compound cardioprotection? Heart. 2018; 104(15): 1244-50.
- Barnett AH, Bradbury AW, Brittenden J, Crichton B, Donnelly R, Homer-Vanniasinkam S, et al. The role of cilostazol in the treatment of intermittent claudication. Curr Med Res Opin. 2004 Oct;20(10):1661-70.

11. PRIMACOR (milrinone lactate injection). Package insert [Internet]. Sanofi-Synthelabo Inc. 2003 [cited 2023 March 15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/019436s021s022lbl.pdf.
12. Smith NA, Kates RE, Lebsack C, Ruder MA, Mead RH, Bekele T, et al. Clinical pharmacology of intravenous enoximone: pharmacodynamics and pharmacokinetics in patients with heart failure. *Am Heart J*. 1991; 122(3 Pt 1):755-63.
13. Gupta A, Preuss CV. Inamrinone. [Updated 2022 Oct 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [cited 2023 March 15]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542300/#_NBK542300_pubdet_
14. Liu Y, Shakur Y, Yoshitake M, Kambayashi Ji J. Cilostazol (pletal): a dual inhibitor of cyclic nucleotide phosphodiesterase type 3 and adenosine uptake. *Cardiovasc Drug Rev*. 2001; 19(4):369-86.
15. Page CP. Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014; 165(3):152-64.
16. Matera MG, Ora J, Cavalli F, Rogliani P, Cazzola M. New avenues for phosphodiesterase inhibitors in asthma. *J Exp Pharmacol*. 2021; 13:291-302.
17. Li H, Zuo J, Tang W. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the treatment of inflammatory diseases. *Front Pharmacol*. 2018; 9:1048.
18. Kawamatawong T. Roles of roflumilast, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor, in airway diseases. *J Thorac Dis*. 2017; 9(4):1144-54.
19. Mulhall AM, Droege CA, Ernst NE, Panos RJ, Zafar MA. Phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review of current and developing drugs. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015; 24(12):1597-611.
20. Baye J. Roflumilast (daliresp): a novel phosphodiesterase-4 inhibitor for the treatment of severe chronic obstructive pulmonary disease. *P T*. 2012; 37(3):149-61.
21. Zerilli T, Ocheretyaner E. Apremilast (Otezla): A new oral treatment for adults with psoriasis and psoriatic arthritis. *P T*. 2015; 40(8):495-500.
22. McDowell L, Olin B. Crisaborole: A novel nonsteroidal topical treatment for atopic dermatitis. *J Pharm Technol*. 2019; 35(4):172-8.
23. Samidurai A, Xi L, Das A, Kukreja RC. Beyond erectile dysfunction: cGMP-specific phosphodiesterase 5 inhibitors for other clinical disorders. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2023; 63:585-615.
24. Ahmed WS, Geethakumari AM, Biswas KH. Phosphodiesterase 5 (PDE5): Structure-function regulation and therapeutic applications of inhibitors. *Biomed Pharmacother*. 2021; 134:111128.
25. Huang SA, Lie JD. Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitors In the management of erectile dysfunction. *P T*. 2013; 38(7):407-19.
26. Chughtai B, Ali A, Dunphy C, Kaplan SA. Effect of phosphodiesterase inhibitors in the bladder. *Asian J Urol*. 2015; 2(1):33-37.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-023-05-2566

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 25 พฤษภาคม 2566

วันที่หมดอายุ: 24 พฤษภาคม 2567

รู้จัก Postbiotics: อาหารเสริมชนิดใหม่?

ปิยทิพย์ ชันตยาภรณ์

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

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ผลิตภัณฑ์อาหารเสริมที่มีการใช้ในปัจจุบันอย่างมากมายและกว้างขวางคือ probiotics (โพรไบโอติก) และ prebiotics (พรีไบโอติก) ซึ่งผลิตภัณฑ์ทั้งสองอย่างเป็นที่รู้จักกันอย่างดี และมีการศึกษาที่ยืนยันถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยจำนวนมาก นอกจากนี้ยังมีกฎหมายที่ใช้ควบคุมและรองรับ และเมื่อไม่นานมานี้ในปี ค.ศ. 2021 ได้มีการให้คำนิยามของผลิตภัณฑ์กลุ่มใหม่ชื่อว่า postbiotics (โพสไบโอติก) ซึ่งผลิตภัณฑ์ดังกล่าวได้มาจากเชื้อแบคทีเรียที่ถูกทำลาย (inactivate) แต่ยังคงประโยชน์ทางด้านสุขภาพให้แก่ผู้บริโภค ซึ่งคำนิยามดังกล่าวเริ่มมีการใช้เพิ่มมากขึ้นในตลาดอาหารเสริม อย่างไรก็ตามเนื่องจากผลิตภัณฑ์ดังกล่าวเป็นผลิตภัณฑ์กลุ่มใหม่ทำให้ข้อมูลเกี่ยวกับหลักการ ประโยชน์การใช้ และข้อควรระวังที่ถูกต้องยังมีเผยแพร่ไม่มากนัก ผลิตภัณฑ์ postbiotics ส่วนใหญ่จะได้มาจากการใช้เชื้อกลุ่ม *Lactobacillus* และข้อมูลของผลิตภัณฑ์ที่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพมักทำการศึกษาจากเชื้อกลุ่มดังกล่าว แต่ไม่ได้หมายความว่า postbiotics จำเป็นต้องได้มาจากเชื้อโพรไบโอติกเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้แล้วปัจจุบันผลิตภัณฑ์นี้ยังไม่มีข้อกำหนดทางกฎหมายมารองรับโดยตรง ทำให้อาจเกิดความเข้าใจผิดเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ได้

คำสำคัญ

Postbiotics, *Lactobacillus*, เชื้อที่ถูกทำลาย

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับหลักการและความสำคัญของ postbiotics
2. เพื่อให้ทราบส่วนประกอบสำคัญของเชื้อแบคทีเรียที่จะส่งผลทางสุขภาพ

บทนำ

เนื่องในปัจจุบันประชาชนมีความสนใจเรื่องผลิตภัณฑ์เพื่อเสริมสร้างสุขภาพมากขึ้น ทำให้ผลิตภัณฑ์กลุ่มโพรไบโอติก (probiotics) และพรีไบโอติก (prebiotics) ได้รับความสนใจจากประชาชนมากขึ้น ข้อมูลผลการศึกษาเชิงการตลาดและเชิงคลินิกของ probiotics และ prebiotics ก็มีมากมาย และเมื่อเร็ว ๆ นี้ได้มีกลุ่มของผลิตภัณฑ์กลุ่มใหม่เกิดขึ้น ซึ่งมีชื่อเรียกที่หลากหลายเช่น paraprobiotics, postbiotics เป็นต้น และผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้มีมากขึ้นในท้องตลาดและเริ่มได้รับความสนใจจากผู้บริโภคมากขึ้น เนื่องจากการกล่าวอ้างประโยชน์ทางด้านสุขภาพ และเนื่องจากเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีนิยามใหม่ ทำให้การประกาศใช้กฎหมายที่เกี่ยวข้องยังไม่ครอบคลุม

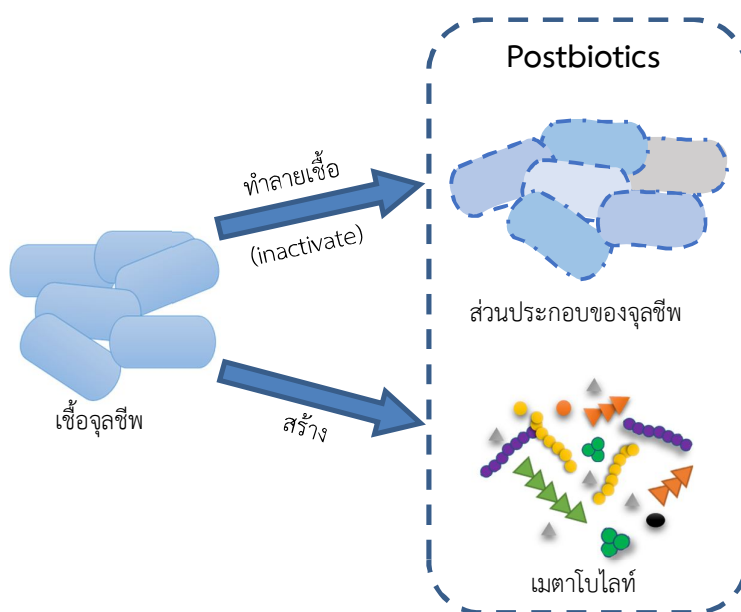
Postbiotics คืออะไร

จากความนิยมของ probiotics จึงเกิดการพัฒนากลุ่มผลิตภัณฑ์ที่มีความเกี่ยวข้องขึ้นหลายชนิด เดิม postbiotics มีการใช้คำเรียกที่หลากหลายได้แก่ paraprobiotics, non-viable probiotics, heat-killed probiotics และ tyndallized probiotics โดยมีการใช้คำเรียกเหล่านี้มาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000 โดยคำว่า postbiotics เป็นคำที่มีการกล่าวอ้างถึงมากในช่วงปี ค.ศ. 2016-2020 และในปี ค.ศ. 2021 องค์กร International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) ได้ตีพิมพ์ข้อตกลงฉันทามติ consensus agreement

โดยใช้คำจำเพาะของผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้ว่า postbiotics¹ โดยมีนิยามคือ “preparation of inanimate microorganisms and/or their components that confers a health benefit on the host” ซึ่งหมายถึงผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของจุลินทรีย์ที่ไม่มีชีวิตหรือผลิตภัณฑ์จากจุลินทรีย์ ซึ่งส่งผลดีทางสุขภาพแก่ผู้บริโภค ซึ่งทางองค์กร ISAPP ได้อธิบายเพิ่มเติมอีกว่า postbiotics ไม่จำเป็นต้องได้มาจาก probiotics เท่านั้น สามารถได้มาจากจุลินทรีย์ชนิดใดก็ได้ โดยในกระบวนการที่ได้มาซึ่ง postbiotics จะต้องมีการทำลายเชื้อ และต้องตรวจไม่พบเชื้อที่มีชีวิตในผลิตภัณฑ์สุดท้าย โดยภาพรวมแนวคิดของ postbiotics แสดงดังภาพที่ 1 นอกจากนี้แล้ว postbiotics ต้องมีการประเมินผลความปลอดภัยและการแสดงข้อมูลประโยชน์ทางสุขภาพ อย่างไรก็ตามข้อยกเว้นของนิยามนี้ postbiotics ไม่ได้รวมถึง วัคซีนและผลผลิตจากจุลินทรีย์ที่ทำให้บริสุทธิ์

การทำลายเชื้อ (inactivate) เพื่อผลิต postbiotics

ตามนิยามที่องค์กร ISAPP ได้ให้ไว้ ผลิตภัณฑ์ที่จัดเป็น postbiotics ได้จะต้องไม่พบเชื้อที่มีชีวิต ดังนั้นในกระบวนการเตรียม postbiotics จึงจำเป็นต้องมีการทำลายเชื้อ (inactivated microbes) ซึ่งในขั้นตอนการทำลายเชื้อมีหลายวิธีด้วยกัน ในการเตรียม postbiotics มีรายงานการใช้ปริมาณเชื้อตั้งต้นตั้งแต่ 1×10^5 - 1×10^{14} colony forming unit (CFU)/unit doses² โดยวิธีการที่ใช้กันมากในการเตรียม postbiotics ได้แก่ การใช้ความร้อน การใช้แรงดันสูง การใช้รังสี UV การฉายรังสี และการใช้คลื่นเสียงความถี่สูง อย่างไรก็ตามผลิตภัณฑ์ postbiotics ไม่จัดเป็นผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ ดังนั้นจุดประสงค์ของการใช้กระบวนการต่างๆ ในการทำลายเชื้อจุลินทรีย์ เพื่อคุณสมบัติและประโยชน์ของจุลินทรีย์สายพันธุ์เป้าหมายเป็นหลัก¹



ภาพที่ 1 องค์ประกอบหลักของผลิตภัณฑ์ postbiotics จะต้องมีส่วนประกอบจุลินทรีย์ อาจจะมีหรือไม่มีเมตาโบไลต์ที่จุลินทรีย์สร้างขึ้นก็ได้

วิธีการทำลายเชื้อโดยใช้ความร้อน

การใช้ความร้อนเป็นวิธีการที่ใช้มากที่สุดในการทำลายเชื้อจุลินทรีย์ ซึ่งในขบวนการนี้จะมีการใช้ความร้อนที่อุณหภูมิและเวลาตามที่กำหนด เพื่อให้เชื้อจุลินทรีย์ตาย โดยวิธีที่ได้รับความนิยมมากคือ การทำพาสเจอร์ไรส์ (pasteurization) และการทำให้ปราศจากเชื้อ (sterilization) ซึ่งการทำพาสเจอร์ไรส์จะแตกต่างจากการทำให้ปราศจากเชื้อที่ช่วงอุณหภูมิที่ใช้ โดยพาสเจอร์ไรส์จะใช้อุณหภูมิที่ต่ำกว่า (โดยมากจะต่ำกว่า 100 องศาเซลเซียส) และจะใช้ระยะเวลาในการทำลายเชื้อนานกว่า²

การทำลายเชื้อโดยใช้ความร้อนจะส่งผลให้เกิดการเสียสภาพของเยื่อหุ้มเซลล์ เกิดการตกตะกอนของไรโบโซมและโปรตีน เกิดการเสื่อมสภาพของเอนไซม์ เกิดการแตกหักของ DNA และยังเกิดการสูญเสียไอออนและสารอาหารของเซลล์ โดยเซลล์จะมีการเปลี่ยนแปลงสภาพค่อนข้างมากจากการใช้ความร้อน ซึ่งสภาพเซลล์ที่เปลี่ยนแปลงมากขึ้นมีผลให้ประโยชน์ที่ได้จากการกระตุ้นภูมิคุ้มกันลดลง อย่างไรก็ตาม การเลือกอุณหภูมิในการทำลายเชื้อขึ้นกับหลายปัจจัยและ

อาจแตกต่างกันได้ในเชื้อจุลินทรีย์ที่ต่างชนิดกัน โดยการเลือกใช้อุณหภูมิและเวลาที่เหมาะสม ควรเลือกจากประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ ตัวอย่างการศึกษาเช่น ในปี ค.ศ. 2012 มีงานวิจัยของ Kawase และคณะ ซึ่งได้ศึกษาเชื้อ *Lactobacillus gasseri* ซึ่งถูกทำลายที่อุณหภูมิ 90 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 5 นาที เปรียบเทียบกับอุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 30 นาที พบว่าสัตว์ทดลองถูกกระตุ้นภูมิคุ้มกัน เพื่อลดการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ได้ แต่ความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของทั้งสองอุณหภูมิมีความแตกต่างกัน⁴ นอกจากอุณหภูมิที่อาจส่งผลให้มีความแตกต่างกันแล้ว วิธีการที่ให้ความร้อนยังอาจส่งผลต่อเชื้อแตกต่างกันได้ โดยมีการเปรียบเทียบการให้ความร้อนแก่จุลินทรีย์ probiotics ด้วยวิธี air drying และ spray drying พบว่าส่งผลต่อเชื้อจุลินทรีย์แตกต่างกัน ซึ่งลักษณะของผลกระทบดังกล่าวน่าจะพบในผลิตภัณฑ์ postbiotics ด้วยเช่นกัน⁵

นอกจากนี้แล้วเนื่องจากผลิตภัณฑ์ postbiotics ส่วนใหญ่มีกรับเข้าสู่ร่างกายโดยการบริโภค ดังนั้นนอกจากผู้ผลิตต้องคำนึงถึงประโยชน์ของจุลินทรีย์ที่จะได้รับแล้ว ในหลายกรณียังต้องคำนึงถึงคุณค่าทางโภชนาการ รสชาติและ

รสสัมผัสของผลิตภัณฑ์ด้วย จึงมีการนำเทคโนโลยีในการทำลายเชื้อโดยไม่ใช้ความร้อนมาใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ postbiotics เช่นกัน

วิธีการทำลายเชื้อโดยไม่ใช้ความร้อน

เนื่องจากความต้องการคงคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ ทำให้มีการนำวิธีการทำลายเชื้อแบบไม่ใช้ความร้อนมาใช้ ซึ่งตัวอย่างของวิธีที่มีการใช้มายาวนานเช่น การฉายรังสี ซึ่งส่งผลให้เกิดการทำลายกรดนิวคลีอิกในตัวเชื้อและทำให้เชื้อถูกทำลาย การฉายรังสียูวีโดยรังสียูวีจะส่งผลการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนและ DNA ซึ่งทำให้จุลชีพตายไป แต่อย่างไรก็ตามทั้งวิธีการฉายรังสี และการใช้รังสียูวีเพื่อใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ postbiotics ไม่เป็นที่นิยมมากนัก²

วิธีการทำลายเชื้อจุลชีพโดยการใช้ความดันสูง ซึ่งหลักการของวิธีนี้คือการผลิตผลิตภัณฑ์โดยใช้อุปกรณ์ที่สามารถสร้างแรงดันสูงได้ตามระยะเวลาที่กำหนดเพื่อใช้ในการทำลายเชื้อจุลชีพ แต่ข้อจำกัดที่สำคัญของวิธีนี้คือ จำเป็นต้องใช้เครื่องมือที่มีความจำเพาะ เนื่องจากต้องใช้ความดันที่สูง วิธีการเหล่านี้ยังแบ่งย่อยเป็นอีกหลากหลายวิธีด้วยกันเช่น High-hydrostatic pressure เป็นการเพิ่มความดันตั้งแต่ 100-1,200 Mega pascal (MPa) เพื่อใช้ในการทำลายเชื้อ High-pressure homogenization เป็นการเพิ่มความดันตั้งแต่ 30-350 MPa โดยจะมีการใช้แรงเฉือน (shear stress) ร่วมด้วย แต่อย่างไรก็ตามวิธีการใช้ความดันมีปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงหลายประการ ได้แก่ ชนิดของเชื้อ การสร้างสปอร์ของเชื้อ และคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ เป็นต้น²

การใช้คลื่นเสียงความถี่สูง วิธีการนี้จะส่งผลให้เกิดการทำลายปฏิกิริยาที่เกิดการจับกันระหว่างโมเลกุล ซึ่งส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของจุลชีพและส่งผลให้เกิดการทำลายเซลล์ในที่สุด ตัวอย่างการศึกษาการใช้คลื่นเสียงความถี่สูงในการผลิต postbiotics เช่น การศึกษา

ในเชื้อ *Bifidobacterium longum* ปริมาณ 10^8 - 10^9 CFU/mL ซึ่งใช้การฆ่าเชื้อด้วยการใช้คลื่นเสียงความถี่สูง โดยหนูกุ่มตัวอย่างที่ได้รับ postbiotics มีระดับคอเลสเตอรอลที่ลดลง⁶

นอกจากนี้ยังมีการใช้วิธีอื่น ๆ ที่ใช้ในการทำลายเชื้ออีกเช่น การทำให้แห้ง การเปลี่ยนความเป็นกรดต่างของผลิตภัณฑ์ การใช้กระแสไฟฟ้า (pulsed electric field) และการใช้คาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต (supercritical carbon dioxide) แต่อย่างไรก็ตามวิธีการต่าง ๆ เหล่านี้ แม้จะมีการนำมาใช้ในอุตสาหกรรมอาหารอยู่บ้าง แต่การนำมาใช้ไม่ได้มีเป้าหมายเพื่อการผลิตผลิตภัณฑ์ postbiotics โดยตรง ถึงแม้ว่าผลิตภัณฑ์ postbiotics เริ่มมีการศึกษาโดยใช้กระบวนการทำลายเชื้อโดยไม่ใช้ความร้อนบ้าง แต่ผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่ได้มาจากกระบวนการทำลายเชื้อโดยใช้ความร้อนเป็นหลัก²

ประโยชน์ทางสุขภาพของ postbiotics

ถึงแม้ว่าจะมีคำเรียกผลิตภัณฑ์ที่มีความหมายในเชิงเดียวกับ postbiotics มาระยะหนึ่งแล้ว แต่การประเมินผลทางสุขภาพของผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้ยังมีข้อมูลค่อนข้างจำกัด โดยส่วนมากผลการศึกษาจะได้มาจากเชื้อจุลินทรีย์ *Lactobacillus* และ *Bifidobacterium* นอกจากเชื้อสองกลุ่มนี้แล้วเชื้ออื่นที่พบรายงานอยู่บ้างได้แก่ *Streptococcus* และ *Faecalibacterium* โดยผลทางด้านสุขภาพของผลิตภัณฑ์ postbiotics ที่มีการศึกษาได้แก่ การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน การต้านอนุมูลอิสระ การลดการอักเสบ การลดความดันโลหิตและการลดไขมันในเลือด^{2,7} อย่างไรก็ตามไม่ได้หมายความว่าผลิตภัณฑ์ postbiotics หนึ่งชนิดจะให้ผลทางด้านสุขภาพทั้งหมดดังที่กล่าวมา การคาดหวังผลทางสุขภาพจำเป็นต้องอิงตามข้อมูลการศึกษาที่ได้มีการออกแบบอย่างเหมาะสม ตัวอย่างการศึกษาผลทางสุขภาพของผลิตภัณฑ์ postbiotics แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การศึกษาผลทางสุขภาพของผลิตภัณฑ์ postbiotics

ผลทางสุขภาพ	จุลชีพที่ใช้	วิธี inactivate	เซลล์ทดลอง	Ref
การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน	<i>Bifidobacterium</i> sp., <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>S. thermophiles</i>	Heat-killed	Mouse macrophage cell lines (RAW 264.7)	(8)
การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน	<i>Faecalibacterium</i> <i>prausnitzii</i> A2-165 (DSM 17677)	UV-killed	Human epithelial cell lines (Caco-2)	(9)
การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน	<i>L. plantarum</i> K8 (KCTC10887BP)	Heat-killed	Human monocyte cell lines (THP-1)	(10)
การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน	<i>L. casei</i> YIT 9029, <i>L. fermentum</i> YIT 0159	Heat-killed	Mouse macrophage cell lines (RAW 264.7)	(11)
การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน และลดการอักเสบ	<i>Bacillus coagulans</i>	Heat-killed	Human polymorphonuclear cells	(12)
การต้านอนุมูลอิสระ	<i>Bifidobacterium</i> 7 สายพันธุ์, <i>Lactobacillus</i> 11 สายพันธุ์, <i>Lactococcus</i> 6 สายพันธุ์และ <i>S. thermophilus</i>	Sonicated disruption	In vitro	(13)
Hypo-cholesterolemic	<i>B. longum</i> SPM1207	Sonicated disruption	High-cholesterol rat model	(6)
Hepato-protective	<i>L. fermentum</i> BGHV110	High pressure homogenization	Human epithelial-like cell lines (HepG2)	(14)
Hepato-protective	<i>E. lactis</i> IITRHR1, <i>L. acidophilus</i> MTCC447	Sonicated disruption	Rat hepatocytes	(15)

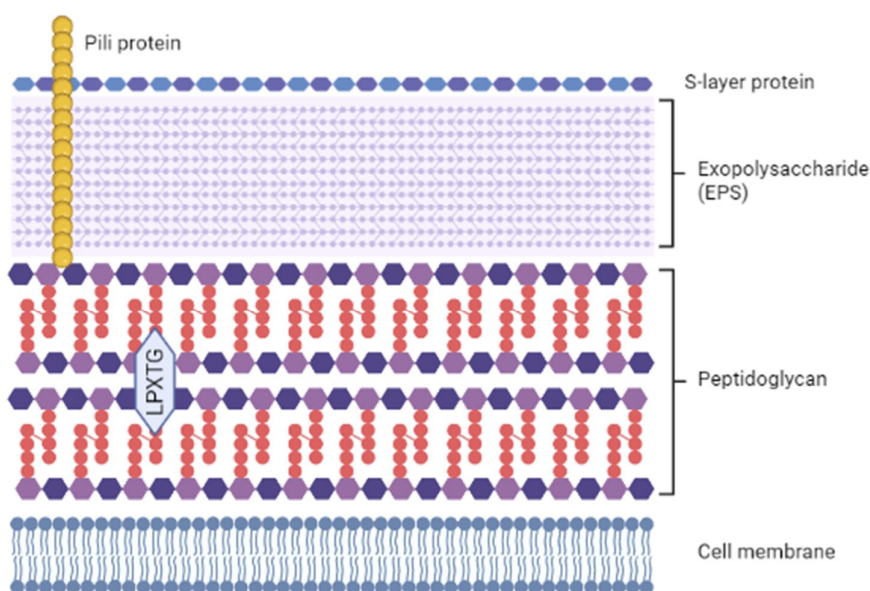
ส่วนประกอบของเซลล์แบคทีเรียที่สำคัญและมีผลต่อสุขภาพ

ตามนิยาม postbiotics จะเห็นได้ว่าส่วนประกอบของเซลล์ถือเป็นองค์ประกอบที่สำคัญของผลิตภัณฑ์ ข้อมูลส่วนใหญ่ของ postbiotics ที่มีในปัจจุบันมักได้มาจากการศึกษาจากเชื้อกลุ่ม *Lactobacillus* ซึ่งในเซลล์จะมีส่วนประกอบสำคัญ ได้แก่ peptidoglycan, teichoic acid, cell wall polysaccharides, cell surface-associated proteins และ filament ที่มีโปรตีนเป็นองค์ประกอบหลัก (ภาพที่ 2) โดยส่วนต่าง ๆ ของเซลล์เหล่านี้จะสามารถส่งผลกระทบต่อสุขภาพได้ต่างกัน^{7,16}

Peptidoglycans

Peptidoglycans หรือเปปติโดไกลแคน เป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์ (cell wall) ของเชื้อกลุ่ม *Lactobacillus* โดยเชื้อกลุ่มนี้เป็นเชื้อแกรมบวกทำให้มีชั้นของ peptidoglycans หนาหลายชั้น โดยโครงสร้างประกอบด้วย β -1,4-linked N-acetylglucosamine (NAG) และ N-acetylmuramic (NAM) เชื่อมต่อกัน มีการศึกษาเกี่ยวกับส่วน peptidoglycans ของเชื้อ *L. rhamnosus* CRL1505

พบว่าสามารถส่งเสริมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันได้ทั้งแบบ innate และ adaptive¹⁷ การศึกษาเกี่ยวกับการสร้างของ interleukin 2 (IL-2) โดยส่งผลผ่าน Toll like receptor 2 ซึ่ง IL-2 นี้จะมีความเกี่ยวเนื่องกับการเกิดโรค inflammatory bowel diseases (IBD) และโรค autoimmune บางชนิด¹⁸ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาผลของ peptidoglycans จากเชื้อ *L. salivarius* Ls33 ซึ่งส่งผลให้เกิดการต้านการอักเสบโดยกระตุ้นการสร้าง interleukin 10 (IL-10) นอกจากนี้แล้วยังพบการลดลงของการอักเสบของลำไส้ของหนูภายหลังการเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบด้วยสาร trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) โดย peptidoglycan ไปกระตุ้นการทำงานของ dendritic cell และ T-cell โดยการจับกับ nucleotide-binding oligomerization domain protein 2 (NOD2)¹⁹ อย่างไรก็ตามจากข้อมูลการศึกษาต่าง ๆ ร่วมกับความรู้อีกเกี่ยวกับองค์ประกอบของ peptidoglycan ที่มีความแตกต่างกันตามสปีชีส์ของจุลินทรีย์ โดยขึ้นกับการเกิด acetylation, glycosylation และ amidation ดังนั้นผลทางสุขภาพบางประการในจีนัส *Lactobacillus* ต่างสปีชีส์กันอาจจะมีความแตกต่างกันได้



ภาพที่ 2 โครงสร้างผนังเซลล์และส่วนประกอบต่าง ๆ ที่มีการศึกษาผลของ postbiotics (ประกอบภาพโดย Biorender.com)

Teichoic acid

Teichoic acid เป็นส่วนประกอบที่มีมากเป็นอันดับสองของผนังเซลล์ (cell wall) ของเชื้อกลุ่ม *Lactobacilli* โดยปกติแล้วสารกลุ่มนี้จะมีลักษณะเป็นโพลิเมอร์ที่มีประจุลบและจะเข้าจับกับส่วน peptidoglycan ด้วยพันธะโควาเลนต์ (covalent) หรือบางครั้งจะใช้ส่วนที่เป็นไขมันยึดติดเข้ากับเยื่อหุ้มเซลล์ (cytoplasmic membrane) เกิดเป็นสารกลุ่ม lipoteichoic acid (LTA) โดยมีการรายงานถึงความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ teichoic acid ที่ได้จากเชื้อ *Lactobacillus* หลาย species²⁰ นอกจากนี้ยังมีการรายงานผลการกระตุ้นการสร้าง interleukin 8 (IL-8) ภายหลังการให้สาร Pam2CSK เพื่อเหนี่ยวนำการอักเสบและส่งผลให้ลดการอักเสบในเซลล์ลำไส้เล็ก²¹ และมีรายงานสาร LTA ของเชื้อ *L. plantarum* ช่วยลดการอักเสบของเซลล์ลำไส้เล็กหนู²² โดยสาร LTA มีความแตกต่างระหว่างสายพันธุ์ เช่นเดียวกับ peptidoglycan โดยมีการศึกษาพบว่าการเติม D-alanine ของ teichoic acid เชื้อ *L. plantarum* มีผลต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน²³

Cell wall polysaccharides

สารกลุ่ม polysaccharides เป็นส่วนประกอบหนึ่งที่พบได้มากในส่วนประกอบของผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก การศึกษาส่วนมากของสารกลุ่ม polysaccharides จะเป็นสาร exopolysaccharides (EPS) ซึ่งจะมีส่วนช่วยในการทำปฏิกิริยาระหว่างแบคทีเรียและสิ่งแวดล้อมภายนอก รวมถึงช่วยในการยึดเกาะ ช่วยในการต่อต้านเชื้อก่อโรค และทำหน้าที่เป็นเหมือนชั้นที่ทำหน้าที่ปกป้องตัวเองของเซลล์แบคทีเรีย

มีการศึกษาพบว่า EPS ซึ่งได้จากเชื้อ *Lactobacillus* หลากหลายสายพันธุ์มีผลให้เกิดความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันทั้งชนิด mucosal และ systemic และยังมีส่วนให้เกิดการส่งเสริมสุขภาพที่เป็นประโยชน์ต่อร่างกาย โดยการศึกษาในเชื้อ *L. rhamnosus* RW-9595M พบว่า EPS มีผล

ยับยั้ง macrophage โดยผ่านการกระตุ้นให้เกิดการสร้าง IL-10 โดยที่ระดับ Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 6 (IL-6) และ interleukin 2 (IL-2) ไม่เพิ่มขึ้น²⁴ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบฤทธิ์ในการต้านการอักเสบของ EPS ที่ได้จากเชื้อ *L. plantarum* BGCG11²⁵

การศึกษาซึ่งใช้สาร EPS จากโยเกิร์ตที่หมักโดยใช้เชื้อ *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* OLL1073R-1 พบว่าสาร EPS สามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้าง Interferon gamma (IFN- γ) และกระตุ้นเซลล์ natural killer (NK) ในหนูทดลอง ซึ่งมีฤทธิ์ในการยับยั้งการติดเชื้อไวรัส^{26,27} ในส่วนของการศึกษาฤทธิ์ด้านเซลล์มะเร็ง ของ EPS ซึ่งได้จาก *L. plantarum* YW32 พบว่ามีผลในการยับยั้งเซลล์มะเร็งชนิด HT-29²⁸ ยังมีการรายงานฤทธิ์ด้านเซลล์มะเร็งจาก EPS ของเชื้อ *L. plantarum* NCU116 โดยผ่านกระบวนการ apoptosis ผ่านการกระตุ้น TLR2 ในเซลล์ CT26²⁹ เช่นเดียวกับ EPS จากเชื้อ *L. gasseri* ซึ่งสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งปากมดลูกและยังช่วยกระตุ้นการตอบสนองของภูมิคุ้มกันได้อีกด้วย³⁰

Cell surface proteins

โปรตีนที่ผิวเซลล์เป็นอีกส่วนประกอบสำคัญของผนังเซลล์ชั้นนอกสุดของเชื้อจุลินทรีย์ probiotics ชนิดต่าง ๆ และเชื้อกลุ่ม *Lactobacilli* มีโปรตีนที่ผิวเซลล์ทั้งชนิดที่จับด้วยพันธะโควาเลนต์และพันธะชนิดอื่น ซึ่งโปรตีนที่ผิวเซลล์มีหลากหลายชนิดได้แก่ LPXTG proteins, S-layer proteins, pili proteins และ moonlight proteins ซึ่งโปรตีนต่าง ๆ เหล่านี้มีรายงานว่ามีส่วนต่อการกระบวนการทางชีวภาพของเซลล์เจ้าบ้าน

LPXTG protein เป็นโปรตีนที่เกาะอยู่ที่ส่วน peptidoglycan โดยใช้พันธะโควาเลนต์ ซึ่งโปรตีนชนิดนี้จะเป็นที่รู้จักกันดีในเชื้อกลุ่ม *Lactobacillus* หลากสายพันธุ์ ได้แก่ *L. plantarum* WCFS1, *L. johnsonii* NCC533, *L. sakei* 23K และ *L. salivarius* UCC118³¹ ซึ่งโปรตีน

LPXTG จากเชื้อกลุ่ม *Lactobacillus* หลายสายพันธุ์ได้แสดงคุณสมบัติในการเข้ายึดเกาะกับ collagen, fibronectin, chitin, บริเวณเซลล์เยื่อ และเซลล์เยื่อเมือกของเจ้าบ้าน และมีบทบาทสำคัญในการเกิดปฏิกริยาระหว่างเชื้อแบคทีเรียและเซลล์เจ้าบ้านเหล่านั้น^{32,33}

S-layer protein จัดเป็น glycoprotein ซึ่งมีรายงานการพบในเชื้อ *Lactobacillus* หลายสายพันธุ์ได้แก่ *L. crispatus* ZJ001, *L. crispatus* JCM 5810, *L. acidophilus* ATCC 4356, *L. buchneri* CD034, และ *L. brevis* ATCC 8287 โดย S-layer protein จะยึดเกาะอยู่ที่ชั้น peptidoglycan โดยพันธะที่ไม่ใช่โคเวเลนต์ โดยโปรตีนชนิดนี้จะมีมากถึงประมาณ 15% ของโปรตีนที่ผิวเซลล์ทั้งหมด และยังมีลักษณะที่ค่อนข้างเล็กและมีค่าไอโซอิเล็กทริก (isoelectric) ที่ค่อนข้างสูงคือประมาณ 9.4-10.4^{34,35} ซึ่ง S-layer protein มีคุณสมบัติในการยับยั้งการยึดเกาะของเชื้อก่อโรค เช่น S-layer protein ที่ได้มาจาก *L. paracasei* subsp. *paracasei*, *L. rhamnosus* และ *L. casei* มีคุณสมบัติในการยับยั้งการยึดเกาะของเชื้อ *Shigella sonnei* กับเซลล์ HT-29³³ เช่นเดียวกับ S-layer protein จากเชื้อ *L. helveticus* fb213, *L. acidophilus* fb116 และ *L. acidophilus* fb214 ซึ่งมีบทบาทในการเกาะติดของเชื้อ *Lactobacillus* กับเซลล์ HT-29 นอกจากนี้ยังช่วยยับยั้งการยึดเกาะของเชื้อ *E. coli* ATCC 43893³⁶

Pili protein เป็นโครงสร้างโปรตีนที่ยื่นออกไปภายนอกเซลล์ของแบคทีเรีย โดย pili จะทำหน้าที่ในการจับเกาะกับเยื่อภายในลำไส้และช่วยให้การยึดเกาะของเชื้อกลุ่ม *Lactobacillus* ภายในระบบทางเดินอาหาร ตัวอย่างเช่น SpaCBA pili ของเชื้อ *L. rhamnosus* GG จะเป็น binding factor ที่สำคัญในการยึดเกาะกับเยื่อเมือก เซลล์เยื่อบุลำไส้เล็ก และคอลลาเจนของมนุษย์ โดยส่วนที่มีหน้าที่ในการยึดเกาะหลักคือส่วนที่เรียกว่า SpaC^{37,38} นอกจากนี้แล้วส่วนของ SpaC ยังมีส่วนในการส่งเสริมการแสดงของของยีนกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับ

TLR ในเซลล์เยื่อบุลำไส้เล็ก H4³⁹ โปรตีน pili ยังมีส่วนช่วยในการลดการติดเชื้อ *Enterococcus faecium*⁴⁰ ส่วน SpaC ของเชื้อ *L. rhamnosus* GG ยังมีข้อมูลอีกว่าช่วยกระตุ้นให้เกิดการสร้าง reactive oxygen species (ROS) บริเวณเซลล์เยื่อ และยังมีส่วนในการกระตุ้นการเกิด ERK phosphorylation ซึ่งมีส่วนช่วยในการป้องกัน epithelial barrier⁴¹

Moonlight protein ประกอบด้วยโปรตีนหลายกลุ่ม ได้แก่ เอนไซม์ ไรโบโซม translational elongation factors และ molecular chaperones¹⁶ ซึ่งโปรตีนต่าง ๆ เหล่านี้พบได้ใน *Lactobacillus* หลายสายพันธุ์ ได้แก่ *L. crispatus*, *L. plantarum*, *L. reuteri* และ *L. jensenii* โดยโปรตีนกลุ่มนี้จะช่วยในการยึดเกาะของเชื้อโพรไบโอติกและสร้างเป็นกลุ่มโคโลนีชั้นที่ลำไส้เล็ก นอกจากนี้แล้วยังพบอีกว่าโปรตีนกลุ่มนี้ยังช่วยในการแย่งจับกับเชื้อก่อโรค⁴²

ประเด็นด้านความปลอดภัย

ถึงแม้ผลิตภัณฑ์ postbiotics จะมีความน่าสนใจและมีประโยชน์ต่อสุขภาพของผู้บริโภค แต่อย่างไรก็ตามการจะได้รับผลิตภัณฑ์ postbiotic ที่ดีนั้น ผลิตภัณฑ์จำเป็นต้องมีความปลอดภัย ถึงแม้ว่าโดยลักษณะของผลิตภัณฑ์แล้วจะไม่มีเชื้อที่มีชีวิตอยู่ เนื่องจากต้องมีการทำลายเชื้อก่อน แต่อย่างไรก็ตามยังมีประเด็นที่จะต้องคำนึงถึงตัวอย่างเช่น หากผลิตภัณฑ์ postbiotics ได้มาจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ การทำลายเชื้อจะก่อให้เกิด lipopolysaccharide โดยเฉพาะ endotoxin A หรือไม่ เนื่องจากสารนี้อาจจะเหนี่ยวนำให้เกิดผลข้างเคียงที่ไม่ต้องการได้ ดังนั้นการประเมินผลิตภัณฑ์ในแง่ความปลอดภัยจึงเป็นสิ่งสำคัญไม่น้อยไปกว่าประโยชน์ที่ได้รับ นอกจากนี้แล้วผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้ยังไม่ได้มีนิยามเฉพาะและการควบคุมตามกฎหมายจึงทำให้เกิดช่องว่างเนื่องจากการขาดข้อมูลและการให้ความรู้แก่ผู้บริโภคได้

ประเด็นเรื่องการควบคุมคุณภาพ

ในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้จำเป็นต้องมีเทคโนโลยีต่าง ๆ มาเกี่ยวข้องหลายขั้นตอน เริ่มตั้งแต่การวิเคราะห์เชื้อที่นำมาใช้ได้ในการผลิต เพื่อให้สายพันธุ์ที่ใช้ถูกต้อง กระบวนการผลิตหรือการทำลายเชื้อแต่ละวิธีอาจทำให้เกิดผลต่อผลิตภัณฑ์ที่แตกต่างกันได้ การควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ และองค์ประกอบสุดท้ายของผลิตภัณฑ์ กระบวนการต่าง ๆ เหล่านี้จำเป็นต้องมีเทคโนโลยีที่นำมาใช้ในการตรวจวัดให้เหมาะสม เพื่อให้มีความคงที่ของคุณภาพของผลิตภัณฑ์ อย่างไรก็ตามการเลือกใช้เทคโนโลยีจำเป็นต้องคำนึงถึงวัตถุประสงค์ ตัวอย่างเช่น การควบคุมปริมาณของ LTA ที่ได้จาก *L. plantarum* อาจต้องใช้ matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight หรือ MALDI-TOF หากต้องการวิเคราะห์ polysaccharide-glycopeptide complexes จะต้องใช้เครื่องมือ High-performance liquid chromatography (HPLC) และ nuclear magnetic resonance spectroscopy หรือ NMR เป็นต้น^{10,43}

บทสรุป

ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเป็นตลาดผลิตภัณฑ์ที่มีการเติบโตและมีผลิตภัณฑ์รูปแบบหรือชนิดใหม่เกิดขึ้นตลอดเวลา รวมถึงผลิตภัณฑ์ postbiotics ซึ่งได้รับคำนิยามใหม่ในปี ค.ศ. 2021 และเริ่มมีผลิตภัณฑ์ชนิดนี้มากขึ้นในกลุ่มผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้ยังไม่มีข้อกำหนดทางกฎหมายที่จำเพาะ ดังนั้นในการนำมาใช้ บุคลากรทางการแพทย์จึงควรเข้าใจถึงตัวผลิตภัณฑ์ประโยชน์ที่ได้รับและข้อจำกัดของผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยโรค

เอกสารอ้างอิง

- Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18(9):649-67.
- de Almada CN, Almada CN, Martinez RCR, Sant'Ana AS. Paraprobiotics: Evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. *Trends Food Sci Technol*. 2016; 58:96-114.
- Ou CC, Ko JL, Lin MY. Antioxidative effects of intracellular extracts of yogurt bacteria on lipid peroxidation and intestine 407 cells. *J Food Drug Anal*. 2006; 14(3):10.
- Kawase M, He F, Kubota A, Yoda K, Miyazawa K, Hiramatsu M. Heat-killed *Lactobacillus gasseri* TMC0356 protects mice against influenza virus infection by stimulating gut and respiratory immune responses. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012; 64(2):280-8.
- Iaconelli C, Lemetals G, Kechaou N, Chain F, Bermudez-Humaran LG, Langella P, et al. Drying process strongly affects probiotics viability and functionalities. *J Biotechnol*. 2015; 214:17-26.
- Shin HS, Park SY, Lee DK, Kim SA, An HM, Kim JR, et al. Hypocholesterolemic effect of sonication-killed *Bifidobacterium longum* isolated from healthy adult Koreans in high cholesterol fed rats. *Arch Pharm Res*. 2010; 33(9):1425-31.
- Nataraj BH, Ali SA, Behare PV, Yadav H. Postbiotics-parabiotics: the new horizons in microbial biotherapy and functional foods. *Microb Cell Fact*. 2020; 19(1):168.
- Tejada-Simon MV, Pestka JJ. Proinflammatory cytokine and nitric oxide induction in murine macrophages by cell wall and cytoplasmic extracts of lactic acid bacteria. *J Food Prot*. 1999; 62(12):1435-44.
- Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(43):16731-6.

10. Kim HG, Lee SY, Kim NR, Lee HY, Ko MY, Jung BJ, et al. *Lactobacillus plantarum* lipoteichoic acid down-regulated *Shigella flexneri* peptidoglycan-induced inflammation. Mol Immunol. 2011; 48(4):382-91.
11. Matsuguchi T, Takagi A, Matsuzaki T, Nagaoka M, Ishikawa K, Yokokura T, et al. Lipoteichoic acids from *Lactobacillus* strains elicit strong tumor necrosis factor alpha-inducing activities in macrophages through Toll-like receptor 2. Clin Diagn Lab Immunol. 2003; 10(2):259-66.
12. Jensen GS, Benson KF, Carter SG, Endres JR. GanedenBC30 cell wall and metabolites: anti-inflammatory and immune modulating effects in vitro. BMC Immunol. 2010; 11:15.
13. Amaretti A, di Nunzio M, Pompei A, Raimondi S, Rossi M, Bordoni A. Antioxidant properties of potentially probiotic bacteria: *in vitro* and *in vivo* activities. Appl Microbiol Biotechnol. 2013; 97(2):809-17.
14. Dinic M, Lukic J, Djokic J, Milenkovic M, Strahinic I, Golic N, et al. *Lactobacillus fermentum* postbiotic-induced autophagy as potential approach for treatment of acetaminophen hepatotoxicity. Front Microbiol. 2017; 8:594.
15. Sharma S, Singh RL, Kakkar P. Modulation of Bax/Bcl-2 and caspases by probiotics during acetaminophen induced apoptosis in primary hepatocytes. Food Chem Toxicol. 2011; 49(4):770-9.
16. Teame T, Wang A, Xie M, Zhang Z, Yang Y, Ding Q, et al. Paraprobiotics and postbiotics of probiotic *Lactobacilli*, their positive effects on the host and action mechanisms: A review. Front Nutr. 2020; 7:570344.
17. Kolling Y, Salva S, Villena J, Alvarez S. Are the immunomodulatory properties of *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 peptidoglycan common for all *Lactobacilli* during respiratory infection in malnourished mice? PLoS One. 2018; 13(3):e0194034.
18. Shida K, Kiyoshima-Shibata J, Kaji R, Nagaoka M, Nanno M. Peptidoglycan from lactobacilli inhibits interleukin-12 production by macrophages induced by *Lactobacillus casei* through Toll-like receptor 2-dependent and independent mechanisms. Immunology. 2009; 128(1 Suppl):e858-69.
19. Macho Fernandez E, Valenti V, Rockel C, Hermann C, Pot B, Boneca IG, et al. Anti-inflammatory capacity of selected lactobacilli in experimental colitis is driven by NOD2-mediated recognition of a specific peptidoglycan-derived muropeptide. Gut. 2011; 60(8):1050-9.
20. Mohamadzadeh M, Pfeiler EA, Brown JB, Zadeh M, Gramarossa M, Managlia E, et al. Regulation of induced colonic inflammation by *Lactobacillus acidophilus* deficient in lipoteichoic acid. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108 Suppl 1(Suppl 1):4623-30.
21. Noh SY, Kang SS, Yun CH, Han SH. Lipoteichoic acid from *Lactobacillus plantarum* inhibits Pam2CSK4-induced IL-8 production in human intestinal epithelial cells. Mol Immunol. 2015; 64(1):183-9.
22. Kim KW, Kang SS, Woo SJ, Park OJ, Ahn KB, Song KD, et al. Lipoteichoic acid of probiotic *Lactobacillus plantarum* attenuates poly I:C-induced IL-8 production in porcine intestinal epithelial cells. Front Microbiol. 2017; 8:1827.
23. Smelt MJ, de Haan BJ, Bron PA, van Swam I, Meijerink M, Wells JM, et al. The impact of *Lactobacillus plantarum* WCFS1 teichoic acid D-alanylation on the generation of effector and regulatory T-cells in healthy mice. PLoS One. 2013; 8(4):e63099.
24. Bleau C, Monges A, Rashidan K, Laverdure JP, Lacroix M, Van Calsteren MR, et al. Intermediate chains of exopolysaccharides from *Lactobacillus rhamnosus* RW-9595M increase IL-10 production by macrophages. J Appl Microbiol. 2010; 108(2):666-75.
25. Nikolic M, Lopez P, Strahinic I, Suarez A, Kojic M, Fernandez-Garcia M, et al. Characterisation of the exopolysaccharide (EPS)-producing *Lactobacillus paraplantarum* BGCG11 and its non-EPS producing derivative strains as potential probiotics. Int J Food Microbiol. 2012; 158(2):155-62.
26. Makino S, Sato A, Goto A, Nakamura M, Ogawa M, Chiba Y, et al. Enhanced natural killer cell activation by exopolysaccharides derived from yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1. J Dairy Sci. 2016; 99(2):915-23.

27. Makino S, Ikegami S, Kume A, Horiuchi H, Sasaki H, Orii N. Reducing the risk of infection in the elderly by dietary intake of yoghurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1. Br J Nutr. 2010; 104(7):998-1006.
28. Wang J, Zhao X, Yang Y, Zhao A, Yang Z. Characterization and bioactivities of an exopolysaccharide produced by *Lactobacillus plantarum* YW32. Int J Biol Macromol. 2015; 74:119-26.
29. Zhou X, Hong T, Yu Q, Nie S, Gong D, Xiong T, et al. Exopolysaccharides from *Lactobacillus plantarum* NCU116 induce c-Jun dependent Fas/FasL-mediated apoptosis via TLR2 in mouse intestinal epithelial cancer cells. Sci Rep. 2017; 7(1):14247.
30. Sungur T, Aslim B, Karaaslan C, Aktas B. Impact of Exopolysaccharides (EPSs) of *Lactobacillus gasseri* strains isolated from human vagina on cervical tumor cells (HeLa). Anaerobe. 2017; 47:137-44.
31. Call EK, Klaenhammer TR. Relevance and application of sortase and sortase-dependent proteins in lactic acid bacteria. Front Microbiol. 2013; 4:73.
32. Jensen H, Roos S, Jonsson H, Rud I, Grimmer S, van Pijkeren JP, et al. Role of *Lactobacillus reuteri* cell and mucus-binding protein A (CmbA) in adhesion to intestinal epithelial cells and mucus *in vitro*. Microbiology (Reading). 2014; 160(Pt 4):671-81.
33. Boekhorst J, Wels M, Kleerebezem M, Siezen RJ. The predicted secretome of *Lactobacillus plantarum* WCFS1 sheds light on interactions with its environment. Microbiology (Reading). 2006; 152(Pt 11):3175-83.
34. Fagan RP, Fairweather NF. Biogenesis and functions of bacterial S-layers. Nat Rev Microbiol. 2014; 12(3):211-22.
35. Malamud M, Carasi P, Freire T, Serradell MLA. S-layer glycoprotein from *Lactobacillus kefir* CIDCA 8348 enhances macrophages response to LPS in a Ca(+2)-dependent manner. Biochem Biophys Res Commun. 2018; 495(1):1227-32.
36. Meng J, Zhu X, Gao SM, Zhang QX, Sun Z, Lu RR. Characterization of surface layer proteins and its role in probiotic properties of three *Lactobacillus* strains. Int J Biol Macromol. 2014; 65:110-4.
37. Lebeer S, Claes I, Tytgat HL, Verhoeven TL, Marien E, von Ossowski I, et al. Functional analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG pili in relation to adhesion and immunomodulatory interactions with intestinal epithelial cells. Appl Environ Microbiol. 2012; 78(1):185-93.
38. Lebeer S, Vanderleyden J, De Keersmaecker SC. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. Nat Rev Microbiol. 2010; 8(3):171-84.
39. Ganguli K, Collado MC, Rautava J, Lu L, Satokari R, von Ossowski I, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG and its SpaC pilus adhesin modulate inflammatory responsiveness and TLR-related gene expression in the fetal human gut. Pediatr Res. 2015; 77(4):528-35.
40. Tytgat HL, Douillard FP, Reunanen J, Rasinkangas P, Hendrickx AP, Laine PK, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG outcompetes *Enterococcus faecium* via mucus-binding pili: Evidence for a novel and heterospecific probiotic mechanism. Appl Environ Microbiol. 2016; 82(19):5756-62.
41. Ardita CS, Mercante JW, Kwon YM, Luo L, Crawford ME, Powell DN, et al. Epithelial adhesion mediated by pilin SpaC is required for *Lactobacillus rhamnosus* GG-induced cellular responses. Appl Environ Microbiol. 2014; 80(16):5068-77.
42. Spurbeck RR, Arvidson CG. *Lactobacillus jensenii* surface-associated proteins inhibit *Neisseria gonorrhoeae* adherence to epithelial cells. Infect Immun. 2010; 78(7):3103-11.
43. Sawada H, Furushiro M, Hirai K, Motoike M, Watanabe T, Yokokura T. Purification and characterization of an antihypertensive compound from *Lactobacillus casei*. Agric Biol Chem. 1990; 54(12):3211-9.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-024-06-2566

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 15 มิถุนายน 2566

วันที่หมดอายุ: 14 มิถุนายน 2567

ยาสำหรับป้องกันการกลับไปดื่มแอลกอฮอล์ซ้ำ และบทบาทของเภสัชกรในประเทศไทย

ศุภทัต ชุมนุวัฒน์

ภ.บ., Pharm.D.

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

การบริโภคแอลกอฮอล์ที่มากเกินไปส่งผลเสียต่อสุขภาพโดยรวม และอาจก่อให้เกิดภาวะติดแอลกอฮอล์ได้ หากบริโภคในปริมาณมากติดต่อกันเป็นเวลานาน ปัจจุบันมีนวัตกรรมการรักษาใหม่และหน้าเก่าที่อาจเสี่ยงต่อการเกิดปัญหาข้างต้น เภสัชกรมีความใกล้ชิดกับประชาชนสามารถแสดงบทบาทในการคัดกรองผู้ดื่มที่มีความเสี่ยงด้วยแบบสอบถามที่เหมาะสมกับบริบทการปฏิบัติงาน เช่น AUDIT, AUDIT-C, ASSIST หรือ SASQ ให้คำแนะนำในการลดการบริโภคแอลกอฮอล์อย่างถูกวิธี ส่งต่อหรือให้ความรู้เกี่ยวกับการใช้ยา เพื่อป้องกันการกลับมาดื่มซ้ำอย่างเหมาะสม โดยเฉพาะ disulfiram ที่เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี แต่หากใช้ไม่เหมาะสมหรือไม่ได้รับการติดตามอย่างถูกต้องจะทำให้ผู้ที่รับประทานยาเกิดความเสี่ยงได้ และนอกเหนือจาก disulfiram แล้ว ยังมียาป้องกันการกลับไปดื่มซ้ำอื่น ๆ เช่น acamprosate, naltrexone, nalmefene, topiramate, baclofen, gabapentin ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่จำเพาะต่อกลไกการออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ที่มีต่อร่างกาย และมีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนประโยชน์ในระดับที่แตกต่างกันออกไปและเป็นประเด็นที่เภสัชกรควรทราบ แม้ยาบางชนิดอาจยังไม่มีในประเทศไทยก็ตาม

คำสำคัญ

Alcohol dependence, risky drinking, disulfiram, alcohol use disorder, standard drink

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. ระบุลักษณะของการดื่มแอลกอฮอล์แบบเสี่ยงและจำนวนดื่มมาตรฐานจากเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ได้
2. เลือกใช้และระบุคำถามในแบบสอบถามสำหรับคัดกรองผู้ที่ใช้แอลกอฮอล์แบบเสี่ยงได้เหมาะสม
3. ระบุการให้ความรู้เกี่ยวกับแอลกอฮอล์และคำแนะนำแบบสั้นที่เหมาะสมได้
4. ระบุกลไกและประโยชน์หลักของยาเพื่อป้องกันการกลับไปดื่มซ้ำแต่ละชนิด
5. ระบุบทบาทการประเมิน ข้อควรระวัง ขนาดยา และการติดตามที่เหมาะสมของยา disulfiram โดยเภสัชกรได้

บทนำ

เครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์หรือเอทานอล เช่น สุรา เบียร์ ไวน์ เหล้า สาโท กระแช่ วิสกี้ ยาดอง ก่อให้เกิดโทษ เมื่อใช้หรือบริโภคไม่เหมาะสมและเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อสุขภาพที่ทำให้สูญเสียปีสุขภาวะเป็นอันดับที่ 3 รองจากโรคเบาหวาน การสูบบุหรี่หรือยาสูบ¹ รวมถึงเป็นปัจจัยเสี่ยงอันดับหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคมากที่สุดในผู้ชาย เช่น โรคตับแข็ง โรคตับอ่อนอักเสบ โรคมะเร็งช่องปาก โรคมะเร็งตับอ่อน วัณโรค การฆ่าตัวตาย โรคหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง รวมไปถึงกลุ่มโรคไม่ติดต่ออื่น ๆ ดังแสดงในรูปที่ 1 ผลจากการสำรวจพฤติกรรมด้านสุขภาพของประชากรปี พ.ศ. 2564 พบว่าโดยเฉลี่ยความชุกของผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปที่ดื่ม

แอลกอฮอล์เท่ากับร้อยละ 28 และกว่าครึ่งมีพฤติกรรมการดื่มหนัก (heavy drinking) ในช่วงปีที่ผ่านมา² ดังนั้นในกลุ่มนี้อาจใช้แอลกอฮอล์ในทางที่ผิด (alcohol abuse) และกลุ่มที่ติดแอลกอฮอล์ (alcohol dependence) ที่สร้างผล กระทบต่อคนรอบข้าง และต่อสุขภาพของตนเอง ซึ่งการจัดการที่เหมาะสม ทั้งการใช้ยา (pharmacological approach) และไม่ใช้ยา (non-pharmacological approach) เพื่อบรรเทาหรือป้องกันปัญหาสุขภาพและปัญหาสังคมนั้นมีความสำคัญ และเภสัชกรเป็นบุคลากรทางสาธารณสุขที่มีศักยภาพ สามารถแสดงบทบาทในส่วนนี้ได้เป็นอย่างดีไม่แตกต่างจากกรณีของการจัดการปัญหาการสูบบุหรี่

รูปแบบการดื่มแอลกอฮอล์ และคำศัพท์ที่เกี่ยวข้อง

การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์มีหลายระดับแตกต่างกันตามปริมาณแอลกอฮอล์ และคำศัพท์ที่เกี่ยวข้องกับลักษณะของการดื่มนั้น ความสำคัญและจำเป็นต่อการประเมินความรุนแรงของปัญหา (ตารางที่ 1) ซึ่งเภสัชกรสามารถแสดงบทบาทในการคัดกรองบุคคลที่อาจมีสุขภาพจากการดื่มแอลกอฮอล์ด้วยเครื่องมือคัดกรองที่เหมาะสมกับบริบทการทำงานได้แก่ ผู้ที่ดื่มและก่อให้เกิดความผิดปกติ (alcohol use disorder; AUD) และผู้ที่มีภาวะติดแอลกอฮอล์ (alcohol dependence) รวมถึงส่งเสริมให้เกิดการลดปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์อย่างเหมาะสม เพื่อไม่ให้เกิดอาการถอนแอลกอฮอล์ (alcohol withdrawal) ที่อาจเป็นอันตรายได้ และป้องกันการกลับไปดื่มซ้ำ (relapse prevention)

ตารางที่ 1 คำศัพท์ที่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมการดื่มแอลกอฮอล์^{2,3}

รูปแบบ หรือ ระดับการดื่มแอลกอฮอล์	คำอธิบายหรือนิยาม
Standard drinking (ดื่มมาตรฐาน)	การดื่มที่เท่ากับแอลกอฮอล์บริสุทธิ์ประมาณ 10 กรัมต่อครั้ง เช่น - เบียร์ที่มีแอลกอฮอล์ 5% ปริมาตร 355 มิลลิลิตร (12 ออนซ์) โดยประมาณ - ไวน์ที่มีแอลกอฮอล์ 12% ปริมาตร 150 มิลลิลิตร (5 ออนซ์) โดยประมาณ - วิสกี้หรือสุราที่มีแอลกอฮอล์ 40 ดีกรี ปริมาตร 30 มิลลิลิตร (1 ออนซ์) โดยประมาณ
Low risk drinking (การดื่มที่ก่อความเสี่ยงต่ำ)	≤ 2 ดื่มมาตรฐานต่อวันในผู้ชาย หรือ ≤ 1 ดื่มมาตรฐานต่อวันในผู้หญิง
Heavy drinking หรือ binge drinking (การดื่มหนัก หรือการดื่มแบบบินจ์)	เป็นการดื่มสุราปริมาณมากภายในช่วงเวลาอันสั้น หรือดื่มแบบ “เมาหัวราน้ำ” ≥ 5 ดื่มมาตรฐานต่อครั้ง (ทั้งผู้ชายและผู้หญิง) ตามนิยามที่ใช้โดยสำนักงานสถิติแห่งชาติ ²
Alcohol use disorder; AUD (การดื่มที่ก่อให้เกิดความผิดปกติ)	การดื่มแอลกอฮอล์ที่ไม่สามารถควบคุมปริมาณการดื่มของตนเองได้ หากมีการลดหรือหยุดดื่มจะมีอาการขาดสุรา โดยผู้ที่ดื่มสุราจะยังคงดื่มแม้ว่าจะทราบว่าเกิดผลเสียกับตนเอง
Alcohol abuse (การดื่มแอลกอฮอล์ในทางที่ผิด)	การดื่มที่ก่อให้เกิดปัญหาต่อการดำเนินชีวิต เช่น - การดื่มที่ส่งผลเสียต่อการเรียน ทำงาน และความสัมพันธ์กับผู้คนรอบข้าง - การดื่มในสถานที่ที่ไม่เหมาะสมและอาจเป็นอันตรายต่อผู้อื่น เช่น ดื่มขณะขับรถ หรือระหว่างทำงาน หรือดื่มแล้วทำร้ายผู้อื่น โดยที่ไม่มีความอยากดื่มแอลกอฮอล์อย่างมาก ไม่เสียการควบคุมในการดื่ม หรือไม่มีอาการผิดปกติเมื่อเว้นว่างจากการดื่ม

*การดื่มหนักหรือการดื่มแบบบินจ์นั้นอาจมีคำจำกัดความที่ต่างออกไปเล็กน้อยตามหน่วยงานหรือแต่ละประเทศ³

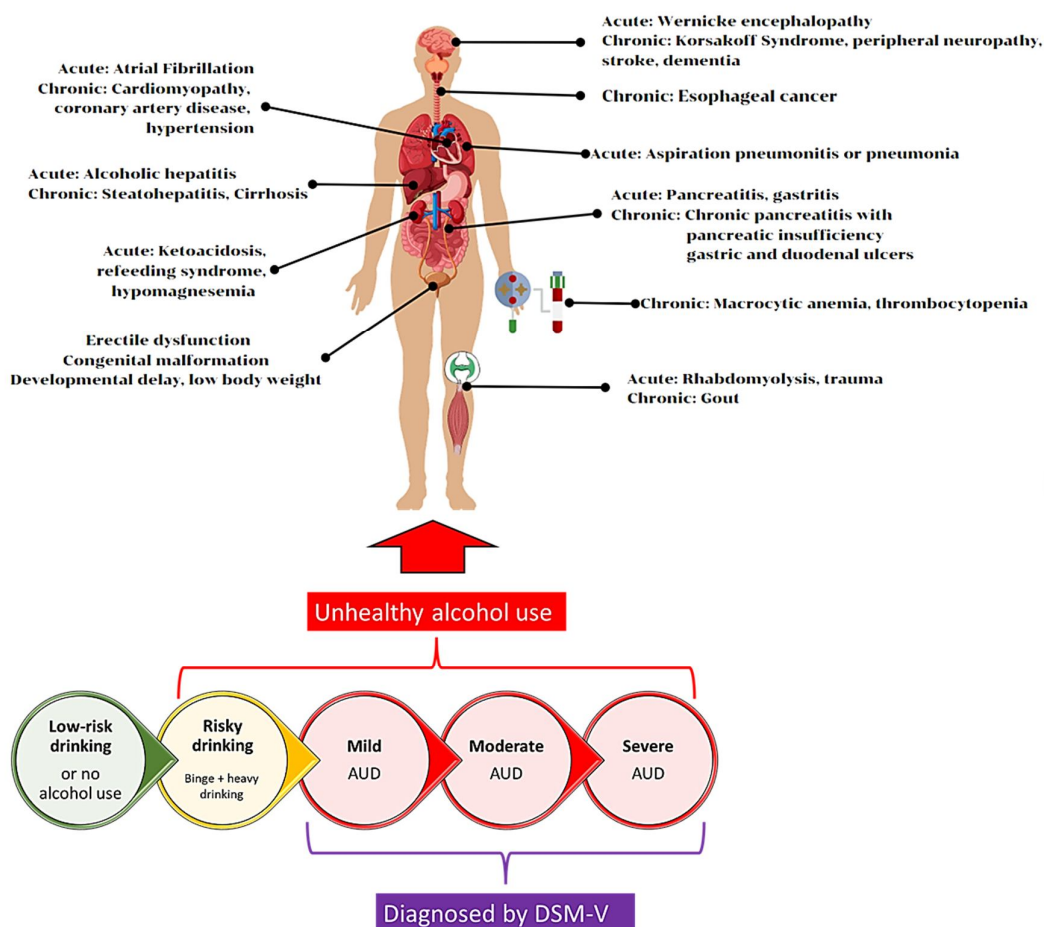
เครื่องมือสำหรับคัดกรองและวินิจฉัยภาวะติดสุรา

เครื่องมือคัดกรองผู้ดื่มแอลกอฮอล์ที่เสี่ยงต่อการเกิดปัญหาที่ใช้ในทางปฏิบัตินั้นมีการจัดทำออกมาจำนวนหนึ่ง รวมถึงมีการดัดแปลงเพื่อให้เหมาะสมกับบริบทการใช้งาน⁴ เช่น Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), AUDIT alcohol consumption (AUDIT-C), Single Alcohol Screening Question (SASQ) และ Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener questionnaire (CAGE) หรือเครื่องมือคัดกรองสำหรับการเสพติดที่หลากหลาย เช่น Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)⁵ ซึ่งเครื่องมือคัดกรองที่อาจเป็นประโยชน์ต่อเภสัชกร

ที่ปฏิบัติงานทั่วไปคือ AUDIT หรือ AUDIT-C (รูปที่ 2 และ ตารางที่ 2) เนื่องจากเป็นเครื่องมือที่ไม่ซับซ้อน รวมถึงเป็นเครื่องมือที่ได้รับการทดสอบ และพบว่ามีความไวและความจำเพาะในระดับที่ดีใกล้เคียงกัน⁶ หรืออาจพิจารณาใช้ SASQ ที่มีเพียงคำถามเดียวได้ ซึ่งกรณีที่ต้องการคัดกรองเบื้องต้นในร้านยา เพื่อให้ความรู้ (alcohol education) สร้างความตระหนัก หรือให้คำแนะนำเบื้องต้น อาจพิจารณาเลือก AUDIT-C หรือ SASQ เพื่อความกระชับ แต่หากต้องการเก็บข้อมูลที่กว้าง และลึกขึ้นสำหรับการวางแผนจัดการปัญหาที่นอกเหนือไปจากการให้คำแนะนำ รวมไปถึงการพิจารณาความจำเป็นในการใช้ยา หรือการส่งต่อไปยังโรงพยาบาลสถาบันบำบัดรักษา

และฟื้นฟูผู้ติดยาเสพติดแห่งชาติบรมราชชนนี (สขยช.) หรือสถาบันธัญญารักษ์ในพื้นที่ เพื่อทำการวินิจฉัยหรือรักษา อาจพิจารณาใช้ AUDIT แทน โดยวิธีการตอบแบบสอบถามอาจทำได้ทั้งการให้ผู้ดื่มทำด้วยตนเองหรือมีผู้สัมภาษณ์ ซึ่งการทำแบบสอบถามด้วยตนเองอาจรวดเร็วกว่า แต่อาจไม่เหมาะกับผู้ที่ปัญหาการอ่าน และการตีความข้อความในบางคำถาม โดยส่วนใหญ่แบบสอบถามจะใช้เวลาไม่เกิน 5 นาที ทั้งสองแบบ

และโดยเฉพาะผู้ที่ไม่ดื่ม หรือดื่มเล็กน้อย ดังนั้นในทางปฏิบัติจึงอาจต้องเลือกเครื่องมือ หรือวิธีประเมินให้เหมาะกับตัวบุคคล และบริบทของการปฏิบัติงานด้วย รวมถึงอาจต้องปรับคำให้เกิดความเข้าใจง่าย เช่น คำถามที่เกี่ยวกับจำนวนการดื่มมาตรฐานในข้อ 3 ของแบบสอบถาม AUDIT ที่จำเป็นต้องยกตัวอย่างชนิดของเครื่องดื่ม และปริมาณการดื่มให้ใกล้เคียงกับวิถีชีวิตหรือถิ่นฐานของผู้ถูกสัมภาษณ์ดังตัวอย่างท้ายตารางที่ 2



AUD=alcohol use disorder, DSM-V=Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

รูปที่ 1 ระดับของการดื่มที่ส่งผลต่อสุขภาพและตัวอย่างปัญหาสุขภาพที่อาจเกิดขึ้นจากการดื่มแอลกอฮอล์^{1,3}

ตารางที่ 2 แบบประเมินเพื่อคัดกรอง AUDIT, AUDIT-C และ SASQ^{7,8}

แบบประเมิน	คำถามที่เป็นส่วนประกอบในแบบประเมิน	คำอธิบายเพิ่มเติม
AUDIT	คำถามมีทั้งหมด 10 ข้อ (รูปที่ 2) แบ่งเป็น 3 ส่วน เพื่อประเมินสิ่งต่อไปนี้ 1. การดื่มแบบเสี่ยง (ข้อที่ 1-3) 2. การติดสุรา (ข้อที่ 4-6) 3. การดื่มแบบอันตราย (ข้อที่ 7-10) คำถามแต่ละข้อจะมีคะแนนตั้งแต่ 0-4 และคะแนนเต็มของแบบสอบถาม AUDIT คือ 40 คะแนน	- คะแนนรวมต่ำกว่า 8 บ่งชี้ว่าไม่ดื่ม หรือดื่มแบบเสี่ยงต่ำ ที่เน้นให้ความรู้เรื่องการดื่มแอลกอฮอล์ (alcohol education) และอันตรายจากการดื่มที่มากขึ้น - คะแนนรวมตั้งแต่ 8-15 บ่งชี้ว่าเป็นการดื่มแบบเสี่ยง (risky drinking) ที่อาจให้คำแนะนำแบบสั้น (brief advice) ซึ่งเภสัชกรสามารถทำได้ - คะแนนรวมตั้งแต่ 16-19 เป็นการดื่มแบบอันตราย (harmful drinking) ที่จำเป็นต้องให้การบำบัดแบบสั้น (brief intervention) ซึ่งต้องเป็นผู้ที่ฝึกอบรมการให้คำปรึกษาโดยเฉพาะมาแล้ว - คะแนนรวมตั้งแต่ 20 ขึ้นไปแสดงถึงความเสี่ยงต่อการติดสุราและมีความเสี่ยงต่ออาการถอนรุนแรงหากหยุดดื่มไม่เหมาะสม ควรส่งต่อแพทย์เพื่อวินิจฉัยและรักษาต่อไป
AUDIT-C	เฉพาะคำถามข้อ 1-3 ในแบบประเมิน AUDIT (คะแนนเต็ม 12 คะแนน)	คะแนนรวมที่มากกว่า 3 ในผู้หญิง และมากกว่า 4 ในผู้ชาย จัดเป็นการดื่มแบบเสี่ยงที่ควรให้คำแนะนำหรือส่งต่อ
SASQ	คุณดื่มมากกว่าหรือเท่ากับ 4 (ผู้หญิง) หรือ 5 (ผู้ชาย) ดื่มมาตรฐาน ในหนึ่งวัน บ่อยแค่ไหน*	เป็นคำถามที่อิงจากคำถามที่ 3 ของ AUDIT มาใช้เพียงคำถามเดียว หากได้คะแนนตั้งแต่ 1 คะแนนขึ้นไปควรพิจารณาส่งต่อเพื่อประเมินเพิ่มเติม

AUDIT=Alcohol Use Disorders Identification Test, AUDIT-C=AUDIT alcohol consumption, SASQ=Single Alcohol Screening Question

*เบื้องต้นอาจพิจารณาเทียบเคียงจากการดื่มหนัก (อ้างอิงจากแบบสอบถามการดื่มหนักโดยสำนักงานสถิติแห่งชาติ²) ได้ดังนี้

- สุราขาว/เซี่ยงฮุน/ยาตองเหล้า/สุราสี : 5 เป็ก หรือ 1/4 ขวดใหญ่ หรือ 1/2 ขวดกลาง
- สุราสีหรือสุรากลั่นที่ผสมแล้ว : 8 แก้วที่ผสมแล้ว
- เบียร์ : 4 กระป๋อง หรือ 2 ขวดใหญ่
- ไวน์/แชมเปญ : 1 ขวดใหญ่ หรือ 4 แก้วไวน์
- น้ำผลไม้ผสมแอลกอฮอล์/ไวน์คูลเลอร์ : 4.5 ขวด หรือ กระป๋อง
- เหล้าหมัก (กระแช่/สาโท/อุ/สุราพื้นเมือง) : 1 ขวดใหญ่หรือ 2 แก้วครึ่ง

1. คุณดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์บ่อยเพียงไร (0) ไม่เคยเลย (ข้ามไปที่คำถามข้อ 9 – 10) (1) เดือนละครั้ง หรือ น้อยกว่า (2) 2 ถึง 4 ครั้งต่อเดือน (3) 2 ถึง 3 ครั้งต่อสัปดาห์ (4) 4 ครั้งขึ้นไปต่อสัปดาห์	6. ในช่วงหนึ่งปีที่ผ่านมา มีบ่อยเพียงไรที่คุณต้องรีบดื่มทันทีในตอนเช้า เพื่อจะได้ดำเนินชีวิตตามปกติ หรือถอนอาการเมาค้างจากการดื่มหนักในคืนที่ผ่านมา (0) ไม่เคยเลย (1) น้อยกว่าเดือนละครั้ง (2) เดือนละครั้ง (3) สัปดาห์ละครั้ง (4) ทุกวัน หรือเกือบทุกวัน
2. เวลาที่คุณดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ โดยทั่วไปแล้ว คุณดื่มประมาณเท่าไรต่อวัน (ดื่มมาตรฐาน) (0) 1 หรือ 2 (1) 3 หรือ 4 (2) 5 หรือ 6 (3) 7, 8 หรือ 9 (4) 10 หรือ มากกว่านั้น	7. ในช่วงหนึ่งปีที่ผ่านมา มีบ่อยเพียงไรที่คุณรู้สึกไม่ดี โกรธหรือเสียใจเนื่องจากคุณได้ทำบางสิ่งบางอย่างลงไปขณะที่คุณดื่ม (0) ไม่เคยเลย (1) น้อยกว่าเดือนละครั้ง (2) เดือนละครั้ง (3) สัปดาห์ละครั้ง (4) ทุกวัน หรือเกือบทุกวัน
3. คุณดื่ม 6 ดื่มมาตรฐานหรือมากกว่านั้น บ่อยแค่ไหน (0) ไม่เคยเลย (1) น้อยกว่าเดือนละครั้ง (2) เดือนละครั้ง (3) สัปดาห์ละครั้ง (4) ทุกวัน หรือเกือบทุกวัน ข้ามไปที่คำถามที่ 9 และ 10 ถ้าคะแนนรวมของคำถามที่ 2 และ 3 = 0	8. ในช่วงหนึ่งปีที่ผ่านมา มีบ่อยเพียงไรที่คุณไม่สามารถจำได้ว่าเกิดอะไรขึ้นในคืนที่ผ่านมา หลังจากคุณดื่ม (0) ไม่เคยเลย (1) น้อยกว่าเดือนละครั้ง (2) เดือนละครั้ง (3) สัปดาห์ละครั้ง (4) ทุกวัน หรือเกือบทุกวัน
4. ในช่วงหนึ่งปีที่ผ่านมา มีบ่อยเพียงไรที่คุณพบว่าคุณไม่สามารถหยุดดื่มได้ หากคุณได้เริ่มดื่มไปแล้ว (0) ไม่เคยเลย (1) น้อยกว่าเดือนละครั้ง (2) เดือนละครั้ง (3) สัปดาห์ละครั้ง (4) ทุกวัน หรือเกือบทุกวัน	9. ตัวคุณเองหรือคนอื่น เคยได้รับบาดเจ็บซึ่งเป็นผลจากการดื่มของคุณหรือไม่ (0) ไม่เคยเลย (2) เคย แต่ไม่ได้เกิดขึ้นในปีที่แล้ว (4) เคยเกิดขึ้นในช่วงหนึ่งปีที่แล้ว
5. ในช่วงหนึ่งปีที่ผ่านมา มีบ่อยเพียงไรที่คุณไม่ได้ทำสิ่งที่คุณควรจะทำตามปกติ เพราะคุณมึนแต่ไปดื่มเสีย (0) ไม่เคยเลย (1) น้อยกว่าเดือนละครั้ง (2) เดือนละครั้ง (3) สัปดาห์ละครั้ง (4) ทุกวัน หรือเกือบทุกวัน	10. เคยมีแพทย์ หรือบุคลากรทางการแพทย์ หรือเพื่อนฝูง หรือญาติพี่น้องแสดงความห่วงใยเกี่ยวกับการดื่มของคุณหรือไม่ (0) ไม่เคยเลย (2) เคย แต่ไม่ได้เกิดขึ้นในปีที่แล้ว (4) เคยเกิดขึ้นในช่วงหนึ่งปีที่แล้ว
บันทึกคะแนนรวม	

รูปที่ 2 ตัวอย่างแบบประเมิน AUDIT ฉบับสัมภาษณ์ จัดทำโดยองค์การอนามัยโลก⁸

ในกรณีที่ได้รับการส่งต่อมายังสถานพยาบาล การวินิจฉัยภาวะติดแอลกอฮอล์หรือการใช้ที่ผิดปกติ (alcohol use disorder; AUD) โดยแพทย์จะมีความสำคัญต่อการพิจารณาการรักษา ซึ่งเครื่องมือที่ใช้ในการวินิจฉัยนั้นอ้างอิง

จาก Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)⁹ ซึ่งประกอบไปด้วย 11 คำถาม ที่บางส่วนอาจใกล้เคียงกับคำถามในเครื่องมือคัดกรอง AUDIT โดยมีรายละเอียด ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เกณฑ์การวินิจฉัยและประเมินความรุนแรงของการใช้แอลกอฮอล์ที่ก่อความผิดปกติ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)⁹

เกณฑ์การประเมิน	คำอธิบาย
ในรอบปีที่ผ่านมา บุคคลดังกล่าวมีอาการหรือลักษณะต่อไปนี้หรือไม่ 1. บริโภคสุราในปริมาณมากหรือเป็นเวลานานกว่าที่ตั้งใจไว้ 2. มีความต้องการดื่มตลอดเวลาหรือไม่สามารถหยุดดื่มหรือควบคุมการดื่มได้ 3. ใช้เวลาอย่างมากไปกับการเสาะหา ดื่ม หรือสร้างเมา 4. มีความอยากหรือต้องการดื่มอย่างมาก 5. การดื่มแอลกอฮอล์ส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตหรือหน้าที่การงานหรือการเรียน 6. ยังคงดื่มต่อไปแม้การดื่มนั้นจะสร้างปัญหาต่อเพื่อนหรือสมาชิกในครอบครัว 7. เลิกหรือลดการทำกิจกรรมที่เคยชอบหรือทำเป็นประจำเพื่อดื่มแอลกอฮอล์แทน 8. มีมากกว่าหนึ่งครั้งที่การดื่มแอลกอฮอล์ทำให้เกิดตกอยู่ในสถานการณ์ที่ไม่ปลอดภัย หรือเสี่ยงต่อการบาดเจ็บ (ดื่มแอลกอฮอล์ขณะขับรถ วายน้ำ ระหว่างใช้เครื่องจักร หรือเดินอยู่ในที่อันตราย หรือมีเพศสัมพันธ์โดยไม่ป้องกัน) 9. ยังคงดื่มต่อไปแม้จะเกิดอันตรายต่อสุขภาพ หรือทำให้ซึมเศร้า วิตกกังวล หรือมีอาการหลงลืม 10. มีอาการดื้อต่อแอลกอฮอล์ เช่น ต้องดื่มปริมาณมากขึ้นเพื่อให้มีอาการเมา หรือผลของแอลกอฮอล์ลดลงเมื่อดื่มปริมาณเท่าเดิม 11. มีอาการถอนแอลกอฮอล์ (alcohol withdrawal) หรือต้องดื่มแอลกอฮอล์เพื่อป้องกันไม่ให้มีอาการถอน	หากผู้ป่วยมีอาการหรือลักษณะด้านข้างมี: อย่างน้อย 2 ข้อ จัดเป็นการดื่มที่ก่อความผิดปกติ (alcohol use disorder; AUD) ระดับความรุนแรงแบ่งตามจำนวนข้อที่ประเมินได้ - เล็กน้อย (mild AUD) เมื่อมี 2-3 ข้อ - ปานกลาง (moderate AUD) เมื่อมี 4-5 ข้อ - รุนแรง (severe AUD) เมื่อมี 6 ข้อขึ้นไป

การจัดการในภาพรวมภายหลังการประเมิน ปัญหาการดื่มแอลกอฮอล์สำหรับเภสัชกร

การจัดการปัญหาการใช้แอลกอฮอล์ที่เภสัชกรสามารถแสดงบทบาทได้ชัดเจนอาจเป็นช่วงของการคัดกรอง โดยอาจแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1) การค้นหาและช่วยเหลือผู้ที่ดื่มแบบเสี่ยงที่อาจพัฒนาไปเป็นผู้ติดแอลกอฮอล์ได้ในอนาคต โดยมากมักมีคะแนนประเมินด้วย AUDIT น้อยกว่า 8 คะแนน หรือในช่วง 8-15 คะแนน^{8,10} หรือ AUDIT-C ที่มากกว่า 3 ในผู้หญิง และมากกว่า 4 ในผู้ชาย⁶ ซึ่งเภสัชกรสามารถใช้เวลาประมาณ 5 นาที เพื่อให้ความรู้เกี่ยวกับแอลกอฮอล์ (alcohol education) เช่น ผลกระทบต่อสุขภาพ และให้คำแนะนำอย่างง่าย (simple advice) ในการลดปริมาณการดื่มลงให้อยู่

ในช่วงของการดื่มที่มีความเสี่ยงต่ำหรือหยุดดื่มไปแล้ว เช่น หาเหตุผลที่จะดื่มให้น้อยลง กำหนดขอบเขตปริมาณการดื่มให้ชัดเจน ระบุสถานการณ์ที่เสี่ยงต่อการควบคุมการดื่มได้ยาก เช่น หลังเลิกงาน โกรธ เหนื่อย หรือไม่สบายใจ และจัดการกับสถานการณ์เสี่ยงนั้น ๆ รวมไปถึงการหาที่พึ่ง เช่น ปรึกษาปัญหาสุราทางโทรศัพท์สายด่วน 1413 หรือการเสนอตนเองสำหรับการเป็นที่ปรึกษา โดยเฉพาะเภสัชกรร้านยาที่ใกล้ชิดกับชุมชนและเข้าถึงได้สะดวก เพื่อให้การจัดการเป็นไปอย่างต่อเนื่องและมีประสิทธิภาพ และกลุ่มที่ 2) การคัดกรองผู้ที่เริ่มติดแอลกอฮอล์ เพื่อทำการส่งต่อและรับการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงจาก AUDIT ตั้งแต่ 16 หรือ 20 คะแนนขึ้นไป ควรได้รับการจัดการที่เรียกว่า การบำบัดแบบสั้น (brief intervention)^{10,11} หรือการวินิจฉัย

จากแพทย์ เพื่อการจัดการที่เหมาะสมต่อไป รวมถึงกลุ่มที่มีคะแนนจาก AUDIT-C ที่สูงมาก ๆ เช่น มากกว่า 9 คะแนน ที่อาจจำเป็นต้องได้รับการประเมินเพิ่มเติม บุคคลในกลุ่มนี้ควรได้รับการดูแลจากผู้ผ่านการฝึกมาโดยเฉพาะและมักเป็นกลุ่มที่การหยุดดื่มแอลกอฮอล์อาจส่งผลให้เกิดอาการถอนแอลกอฮอล์ (alcohol withdrawal) ได้มากกว่ากลุ่มที่ 1

การจัดการที่ต่อเนื่องภายหลังจากการส่งต่อนั้นอาจแบ่งเป็นสองช่วง ได้แก่ 1) ช่วงถอนพิษ (detoxification) ซึ่งอาจใช้เวลา 1-4 สัปดาห์ ขึ้นกับอาการของผู้ป่วยและความซับซ้อนของปัญหาที่เกิดขึ้น และ 2) ช่วงคงสภาพการหยุดดื่มหรือป้องกันการกลับมาดื่มซ้ำ (maintenance phase หรือ relapse prevention phase) ดังแสดงในรูปที่ 3 โดยการจัดการในช่วงถอนพิษนั้นจะพบปัญหาของอาการถอนแอลกอฮอล์ได้บ่อย อาจมีตั้งแต่อาการไม่รุนแรง¹² เช่น ตัวสั่น มือสั่น ร่วมกับ มีอารมณ์หงุดหงิด คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร นอนไม่หลับกระวนกระวาย วิดกกังวล ปวดศีรษะ เหงื่อออกมาก ใจสั่น ใจเต้นแรง ไปจนถึงบางรายอาจมีอาการชัก (seizure) หรือเพ้อคลั่ง (delirium tremens) อันเป็นอุปสรรคสำคัญอย่างหนึ่งของการเลิกดื่ม และจำเป็นต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด ซึ่งการใช้ยาในกลุ่ม benzodiazepines เช่น lorazepam, diazepam หรือ chlordiazepoxide สามารถบรรเทาอาการเหล่านี้ได้ดี (ผู้อ่านสามารถศึกษารายละเอียดการใช้ยาและการจัดการอื่น ๆ เพิ่มเติมได้จากแนวปฏิบัติการดูแลผู้ป่วยภาวะขาดสุราสำหรับทีมสหวิชาชีพ โดยกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข) หลังจากนั้นจะเป็นช่วงของการป้องกันการกลับไปดื่มซ้ำ เพื่อให้สามารถเลิกดื่มแอลกอฮอล์ ซึ่งเป็นช่วงที่การใช้ยามีบทบาทที่สำคัญควบคู่ไปกับการบำบัดที่ไม่ใช่ยาเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุด

ยารักษาภาวะติดสุราหรือป้องกันการกลับมาดื่มซ้ำและบทบาทของเภสัชกรในบริบทประเทศไทย

ยาสำหรับป้องกันการกลับมาดื่มแอลกอฮอล์ซ้ำมีหลักฐานสนับสนุนการใช้ในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่ม moderate หรือ severe AUD เป็นหลัก⁴ โดยขนาดยาอาการไม่พึงประสงค์ และข้อควรระวังแสดงไว้ดังตารางที่ 4 ซึ่งกลไกของยาเหล่านี้ส่งผลใน 4 ลักษณะใหญ่¹³⁻¹⁶ ได้แก่

1. ลดหรือควบคุม (modulate)ฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ที่กระตุ้น opioid receptor หรือ dopamine system ทำให้เกิดอาการเคลิ้มสุข พึงพอใจ ความรู้สึกถึงการได้รับรางวัล (rewarding) หรือการเสพติด ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ เช่น naltrexone และ nalmefene

2. ต้านผลของสภาพที่ไม่สมดุลของปริมาณ หรือการทำงานของตัวรับ (receptor) สำหรับสารสื่อประสาทในสมอง เมื่อมีภาวะติดแอลกอฮอล์จากการใช้ในระยะเวลาและเป็นกลไกที่ส่งผลให้เกิดอาการถอนแอลกอฮอล์ด้วยเช่นกัน กล่าวคือ มีการลดจำนวนลงของ GABA-A receptor และการเพิ่มขึ้นของ NMDA receptor ซึ่งเป็นตัวรับของ glutamate ยาในกลุ่มนี้ คือ acamprosate

3. ยาที่ส่งผลไม่พึงประสงค์เมื่อดื่มแอลกอฮอล์ เช่น disulfiram ที่ยับยั้งการทำลายของแอลกอฮอล์ ทำให้เกิดการคั่งของ acetaldehyde เกิด disulfiram alcohol reaction (DAR)¹³ ได้แก่ ผิวงหน้าแดง หน้าตัวแดง (flushing) หัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น ความดันโลหิตต่ำ คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ สับสน ซึ่งความรุนแรงจะขึ้นกับขนาดยา และปริมาณแอลกอฮอล์ที่รับประทาน

4. ยาที่มีกลไกอื่น ๆ ที่อาจบรรเทาอาการร่วม โดยเฉพาะอาการทางจิตเวชที่เกิดภายหลังจากหยุดดื่มแอลกอฮอล์^{13,14} เช่น วิดกกังวล ซึมเศร้า หรืออาการอยากดื่ม เช่น baclofen, gabapentin หรือ topiramate

ในภาพรวมของหลักฐานเชิงประจักษ์ พบว่ายาที่มีประสิทธิผลสอดคล้องกันในหลายงานวิจัยว่าช่วยในการทำให้เลิกดื่มได้ (total abstinence) ลดการดื่มหนัก (heavy drinking) หรือเพิ่มโอกาสหรือความยาวนานที่จะหยุดดื่มได้แก่ naltrexone, acamprosate และ disulfiram¹⁷ โดย naltrexone ชนิดรับประทาน และ acamprosate^{18,19} มี number needed to treat อยู่ในช่วง 8-12 คน กล่าวคือ ทุก ๆ 8-12 คน ที่ได้รับยาดังกล่าวจะมี 1 คน ที่ไม่กลับไปดื่มซ้ำหรือเลิกแอลกอฮอล์ได้สำเร็จ ในขณะที่ผลการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อถักสำหรับ disulfiram พบว่าช่วยการเลิกดื่มลดการดื่มหนัก หรือความยาวนานที่จะหยุดดื่มได้ดีกว่าการไม่ใช้ยาร้อยละ 57²⁰ ส่วน nalmefene และ topiramate²¹ มีจุดเด่นด้านประสิทธิภาพในการลดปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์เป็นหลักและอาจช่วยบรรเทาอาการอยากดื่ม (craving) ได้ด้วย โดย topiramate อาจมีประสิทธิภาพช่วยลดปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์ได้ดีกว่ายาอื่นเช่น nalmefene, acamprosate, naltrexone และ baclofen²² สำหรับ baclofen นั้น ประสิทธิภาพอาจยังไม่ชัดเจนทั้งในส่วนของการลดปริมาณการดื่มหรืออัตราการหยุดดื่ม และ gabapentin มีข้อมูลว่าช่วยคงสภาพการเลิกดื่มได้ดีกว่ายาหลอก 1.66 เท่า และประสิทธิภาพอาจขึ้นกับขนาดยา¹⁷

นอกจากยาที่กล่าวถึงข้างต้นแล้ว ยังมียาอื่น ๆ ที่แม้จะมีจำนวนงานวิจัยไม่มากหรือมีกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก แต่ผลวิจัยส่งสัญญาณที่ดีถึงประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับไปดื่มซ้ำ¹⁴ เช่น pregabalin, quetiapine, aripiprazole, duloxetine, venlafaxine, prazosin, ondansetron, memantine หรือ varenicline ซึ่งเป็นยาที่น่าติดตามและอาจมีใช้ในทางคลินิกมากขึ้นในอนาคต

แม้จะมียาอยู่จำนวนไม่น้อยที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนประโยชน์การใช้ในทางปฏิบัติ แต่ในบริบทของประเทศไทยนั้น มีเพียง disulfiram และ topiramate ที่ถูกแนะนำไว้ในแนวปฏิบัติการคัดกรองและบำบัดรักษาฟื้นฟูสุขภาพผู้มีปัญหาการดื่มสุรา ปีพุทธศักราช 2561²³

ส่วนยาชนิดอื่น ๆ นั้นยังไม่มีในประเทศหรือถูกระบุไว้ว่ามีหลักฐานสนับสนุนไม่เพียงพอ ดังนั้นหากพิจารณาจากประเด็นประสิทธิภาพแล้ว ยา disulfiram จึงเป็นยาชนิดเดียวในประเทศ ณ ขณะนี้ ที่มีข้อบ่งใช้โดยตรง มีหลักฐานสนับสนุนประสิทธิภาพด้านการเลิกดื่มที่ชัดเจน อย่างไรก็ตาม การใช้ยา disulfiram มีประเด็นด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาที่เภสัชกรควรทราบและจำเป็นต้องให้ความรู้แก่ประชาชนเพื่อให้เกิดความปลอดภัยจากการใช้ยา

ข้อพิจารณาในการใช้ยา disulfiram

บทบาทของเภสัชกรต่อการใช้ยา disulfiram ซึ่งมีประสิทธิภาพที่ดีในการช่วยเลิกดื่มแอลกอฮอล์นั้น อาจแบ่งออกได้หลายประเด็นที่สำคัญ ดังนี้

- Disulfiram เป็นยาบัญชี ค ในบัญชียาหลักแห่งชาติ²⁴ ดังนั้น การพิจารณาใช้ยาจำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัย AUD และประเมินความรุนแรงของปัญหาด้วย DSM-V (ตารางที่ 3) โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ เนื่องจากยา disulfiram มีข้อบ่งใช้สำหรับ moderate หรือ severe AUD เป็นหลัก และไม่ควรใช้ในผู้ป่วยโรคตับและโรคหัวใจ ดังนั้นการพิจารณาใช้ยา disulfiram ในร้านยาที่เภสัชกรไม่ได้มีหน้าที่ในการวินิจฉัยโรคและไม่สามารถประเมินข้อห้ามใช้ยาอย่างเหมาะสมได้จึงเป็นสิ่งที่ควรหลีกเลี่ยง

- การใช้ยา disulfiram ควรต้องประเมินว่าบุคคลดังกล่าวมีความมุ่งมั่นสูงที่จะเลิกดื่มแอลกอฮอล์ เนื่องจากหากยังมีการดื่มอยู่จะทำให้บุคคลนั้นเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากปฏิกิริยาระหว่างยาและแอลกอฮอล์ (disulfiram alcohol reaction; DAR)¹³ เช่น ความดันต่ำ หัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น วิงเวียน อ่อนเพลีย หน้าแดง หายใจขัด ตามัว สับสน และเป็นลม โดยความแรงของอาการขึ้นกับปริมาณแอลกอฮอล์ที่ดื่มและปริมาณยาที่รับประทาน ซึ่งอาจเป็นอันตรายกับบางราย โดยเฉพาะผู้ที่เป็โรคหัวใจและหลอดเลือดอยู่เดิม ซึ่งในบริบทของร้านยา บางครั้งอาจพบประชาชนมาขอซื้อยา disulfiram เพื่อแอบให้สมาชิกในบ้านรับประทานเพื่อให้เกิด

DAR เมื่อดื่มแอลกอฮอล์ ดังนั้นเภสัชกรร้านยาจึงควรให้ความรู้เพื่อป้องกันปัญหาที่จะเกิดขึ้นโดยเฉพาะกลุ่มเสี่ยงดังที่กล่าวข้างต้น

- หลักฐานเชิงประจักษ์พบว่าการใช้ยา disulfiram จะก่อประโยชน์สูงสุด หากมีผู้ที่คอยสังเกตวินัยการรับประทานยาร่วมด้วย²⁰ ดังนั้นเภสัชกรควรให้คำแนะนำและสร้างความมีส่วนร่วมแก่สมาชิกในครอบครัวในการติดตามการรับประทานยาและการตอบสนองต่อการรักษา รวมไปถึงพฤติกรรมงดดื่มแอลกอฮอล์ที่อาจทำให้เกิด DAR ที่เป็นอันตรายด้วยเช่นกัน

- ยา disulfiram อาจทำให้เกิดตับอักเสบรุนแรงได้ และเป็นชนิด idiosyncratic hypersensitivity ที่ไม่ขึ้นกับขนาดยา²⁵ ซึ่งผู้ที่ใช้อย่างต่อเนื่องจะพบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ aminotransferase ได้ร้อยละ 25 และผู้ป่วยร้อยละ 4 จะมีค่าเอนไซม์เพิ่มขึ้นมากกว่าขอบบนของค่าปกติ 3 เท่า และอาจรุนแรงจนทำให้เสียชีวิตได้ โดยทั่วไปเอนไซม์ตัวนี้จะเพิ่มขึ้นหลังจากเริ่มยา disulfiram ไปแล้วในช่วง 2-12 สัปดาห์ ดังนั้นผู้ที่เริ่มใช้ยาควรได้รับการตรวจการทำงานของตับไว้เป็นฐาน และตรวจซ้ำเป็นระยะช่วง 3 เดือนแรก และในระหว่างที่รับประทานยาตามการพิจารณาของแพทย์ ดังนั้นเภสัชกรควรแนะนำการสังเกตอาการของตับอักเสบให้ผู้ป่วยที่ได้รับยา disulfiram ทราบ รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ เช่น optic neuritis หรือ peripheral neuropathy ดังนั้นจะสังเกตได้ว่าการใช้ยา disulfiram นั้นจำเป็นต้องได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด และไม่ควรเริ่มใช้ยาหากไม่ได้อยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์

- ยา disulfiram สามารถยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP)1A2 และ 2C9 ได้²⁵ และอาจเกิดปฏิกิริยากับ

ยาอื่น ๆ ได้หลายชนิด โดยเฉพาะ isoniazid (อาจทำให้เคลื่อนไหวผิดปกติ), metronidazole (อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคจิตเภท สับสน), warfarin (เพิ่มความเสี่ยงเลือดออก), phenytoin (เพิ่มระดับยา phenytoin), theophylline (เพิ่มระดับยา theophylline), amitriptyline (เพิ่มความเสี่ยง delirium)²⁶ ดังนั้นเภสัชกรจึงควรสัมภาษณ์ประวัติการใช้ยาและประสานรายการยาอย่างละเอียด และเน้นย้ำเรื่องการชื่อยามารับประทานเอง เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาในภายหลัง

- ระยะเวลาในการรับประทานยา disulfiram ที่เหมาะสมนั้นยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนที่ชัดเจน คำมัธยฐานของระยะเวลาใช้ยาในงานวิจัยทางคลินิกอยู่ที่ประมาณ 6 เดือน และนานที่สุดคือ 12 เดือน^{4,13,14} ดังนั้นจึงอาจพิจารณาใช้ตัวเลขข้างต้นเป็นจุดพิจารณาหยุดยาหากการตอบสนองต่อการรักษาดี ไม่มีปัญหาการกลับไปดื่มซ้ำ รวมถึงอาจใช้เป็นจุดที่จะพิจารณาเปลี่ยนชนิดยาหากการตอบสนองยังไม่เป็นที่น่าพอใจได้

จากข้อพิจารณาการใช้ยา disulfiram ข้างต้นจะเห็นได้ว่าการใช้ยา disulfiram โดยไม่มีการคัดกรอง การติดตามวินัยการรับประทานยาหรืออาการไม่พึงประสงค์จากยารวมถึงการให้คำแนะนำการปฏิบัติตัวที่เหมาะสม อาจทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาไม่ดีเท่าที่ควรและอาจก่อให้เกิดอันตรายได้ ดังนั้นเภสัชกรจึงควรพิจารณาประเด็นเหล่านี้อย่างระมัดระวัง เมื่อมีการสั่งยาในโรงพยาบาล สำหรับการสั่งยา disulfiram ในร้านยานั้น แนะนำให้หลีกเลี่ยงการเริ่มใช้ยาแต่อาจพิจารณาเติมยาให้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีแพทย์ที่ดูแลประจำอยู่ แต่อาจทำยาหาย หรือไม่สามารถไปพบแพทย์ได้ตามกำหนด

ตารางที่ 4 ข้อมูลเบื้องต้นของยาสำหรับป้องกันการกลับมาดื่มซ้ำ (relapse prevention) ที่มีใช้ในทางคลินิก^{4,13,14,27}

ยาและขนาดยา [†]	กลไกการออกฤทธิ์	ประโยชน์หลักของยา	อาการข้างเคียงจากยา	คำแนะนำ/ข้อคิดเห็น
Acamprosate* 666 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง	อาจต้านผลของ glutamate-mediated neuronal hyperexcitability และลดอาการถอนแอลกอฮอล์	- การคงสภาพการเลิกดื่ม - ลดจำนวนการดื่มหนัก	- คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย - ปวดกล้ามเนื้อ - ผื่น - มึนงง ใจสั่น - ไตเสื่อม (พบน้อย)	- ควรลดขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต - อาจใช้ร่วมกับ naltrexone ได้ - อาจมีปัญหาเรื่องวินัยการรับประทานยา (วันละ 3 ครั้ง) - ควรเริ่มในผู้ที่หยุดดื่มแล้ว
Disulfiram 250-500 มิลลิกรัมต่อวัน โดยปรับขนาดยาช้า ๆ เพื่อความทนต่อยา	ยับยั้งเอนไซม์ aldehyde dehydrogenase (ALDH) ทำให้เกิดการสะสมของ acetaldehyde และเกิดอาการของ disulfiram alcohol reaction (DAR)** ที่ทำให้รู้สึกแสบเมื่อดื่มแอลกอฮอล์	- การคงสภาพการเลิกดื่ม	- ง่วงซึม - ผื่น - ตับอักเสบรุนแรง (พบน้อยแต่อันตราย) - Optic neuritis (พบน้อย) - Peripheral neuropathy (พบน้อย)	- เหมาะกับผู้ที่มีความตั้งใจสูง มีคนใกล้ชิดให้การสนับสนุนในการเลิกดื่ม - ควรหยุดดื่มแอลกอฮอล์อย่างน้อย 12 ชั่วโมงก่อนเริ่มยา - ควรเลี่ยงการใช้ (ดื่มหรือทาภายนอก) แอลกอฮอล์ภายใน 1-14 วัน หลังจากหยุดยา disulfiram - เลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยโรคตับและโรคหัวใจ - อาจเกิด drug interaction กับยาหลายชนิด [†]
Naltrexone* <u>ชนิดรับประทาน</u> 50-100 มิลลิกรัมต่อวัน <u>ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ</u> 380 มิลลิกรัมต่อเดือน	แย่ง endogenous opioid จับกับ Mu และ Kappa opioid receptors (opioid antagonist) ที่ลดผลจากแอลกอฮอล์ที่ทำให้รู้สึกเคลิบเคลิ้ม พึงพอใจ ซึ่งเป็นแรงส่งต่อการดื่มต่อ	- ลดการกลับไปดื่มหนัก - การคงสภาพการเลิกดื่ม	- คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย - มึนงง ปวดศีรษะ - หงุดหงิด วิตกกังวล - อ่อนเพลีย	- เหมาะกับผู้ที่มีความตั้งใจสูงที่จะเลิกดื่ม - พบปัญหา drug interaction น้อย (ไม่ผ่าน cytochrome P450) - ห้ามใช้ในผู้ที่ต้องใช้ยากดภูมิ opioids และผู้ป่วยโรคตับแข็ง (cirrhosis) ชนิด decompensated และใช้ด้วยความระวังสำหรับผู้ป่วยตับอักเสบหรือ compensated cirrhosis
Nalmefene* 20 มิลลิกรัม วันละครั้ง	เป็น competitive antagonist ต่อ endogenous opioid ที่ mu- และ delta-opioid receptors (MOR, DOR) และมีฤทธิ์ partial agonist ต่อ kappa-opioid receptor (KOR)	- ลดจำนวนวันที่ดื่มหนักและปริมาณการดื่มต่อวัน	- คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย - ปวดศีรษะ - หงุดหงิด วิตกกังวล - อ่อนเพลีย	- เริ่มยาได้โดยไม่ต้องหยุดดื่มแอลกอฮอล์ก่อน เช่นเดียวกับ naltrexone

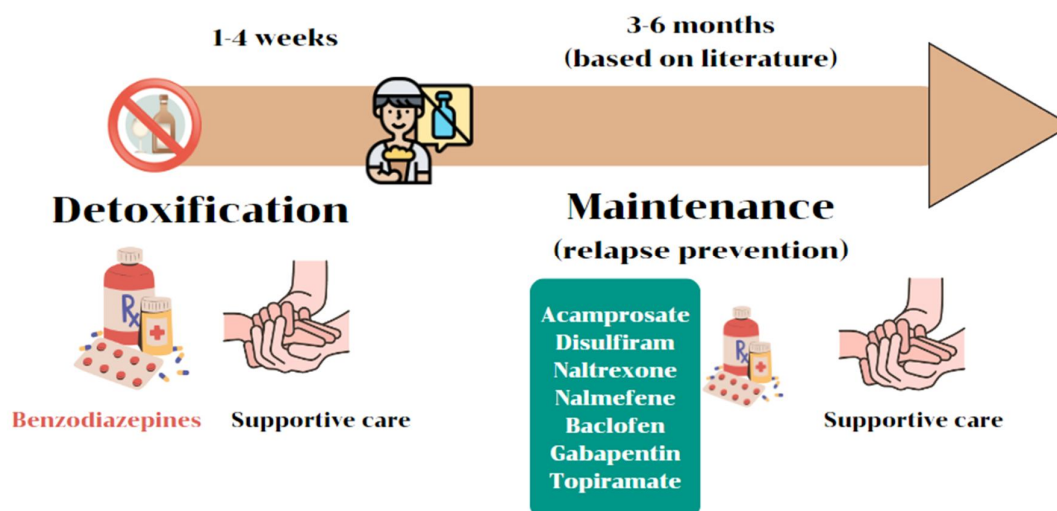
ยาและขนาดยา [†]	กลไกการออกฤทธิ์	ประโยชน์หลักของยา	อาการข้างเคียงจากยา	คำแนะนำ/ข้อคิดเห็น
Topiramate 25-150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ปรับ gamma-aminobutyric acid (GABA) activity และยับยั้ง glutamate receptor	- ลดปริมาณการดื่ม - ลดความอยากดื่ม (craving)	- มึนงง ง่วงซึม อ่อนเพลีย - เบื่ออาหาร น้ำหนักตัวลด - ไม่มีสมาธิ ผิดปกติด้าน ความจำหรือการประมวลผล ความคิดช้าลง - ปัสสาวะผิดปกติ เจ็บเวลา ปัสสาวะ	- ปรับเพิ่มขนาดยาที่เล็กน้อย และค่อย ๆ ลดขนาดยาเมื่อ ต้องการหยุด - ปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต - ระมัดระวังใช้ในผู้ป่วยโรคตับ - อาจเป็นยาที่เหมาะสมกับผู้ที่มี ปัญหา ไมเกรน ลมชัก หรือ ความผิดปกติที่เกิดขึ้นหลัง ความเครียดที่สะเทือนใจ (post-traumatic Stress Disorder; PTSD)
Baclofen 10-20 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง	กระตุ้น GABA-B receptor	มีทั้งหลักฐานทั้งที่สนับสนุน และไม่สนับสนุนประโยชน์ ด้านการลดการกลับไปดื่มหนัก หรือการคงสภาพการเลิกดื่ม	- มึนงง ง่วงซึม สับสน - คลื่นไส้ อ่อนเพลีย - ท้องผูก	- ปรับเพิ่มขนาดยาที่เล็กน้อย และค่อย ๆ ลดขนาดยา (5-10 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์) เมื่อต้องการหยุด เพื่อป้องกันการ ถอนยา baclofen - ปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต - อาจเป็นยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย โรคตับจากการดื่ม แอลกอฮอล์และตับแข็ง ²⁸
Gabapentin 600 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง	ปรับ GABA activity	- การคงสภาพการเลิกดื่ม - ลดการกลับไปดื่มหนัก ประสิทธิภาพสัมพันธ์กับ ขนาดยาที่ใช้	- มึนงง ง่วงซึม - อาจมีอาการถอนยา หากหยุดยาทันที	- ปรับเพิ่มขนาดยาที่เล็กน้อย และค่อย ๆ ลดขนาดยาเมื่อ ต้องการหยุด - ปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต - อาจเป็นยาที่เหมาะสมกับผู้ที่เป็น โรควิตกกังวล ปวดเรื้อรัง ลมชัก

† ขนาดยาตามเอกสารกำกับยาหรือช่วงขนาดยาที่มีใช้ในงานวิจัยทางคลินิก

*ไม่มียาในประเทศไทย ณ ปี พ.ศ.2566 ยกเว้น naltrexone ที่อยู่ในตำรับยาสูตรผสมร่วมกับ bupropion ใช้สำหรับเสริมกับการลดการบริโภคอาหารและเพิ่มการออกกำลังกายสำหรับการควบคุมน้ำหนัก ซึ่งเป็นอย่างเรื้อรัง

**อาการของ DAR ได้แก่ ความดันต่ำ หัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น วิงเวียน อ่อนเพลีย หน้าแดง หายใจขัด ตามัว สับสน และเป็นลม โดยความแรงของอาการขึ้นกับปริมาณแอลกอฮอล์ในเลือด

‡ เช่น isoniazid, metronidazole, warfarin, phenytoin, theophylline, amitriptyline²⁶



รูปที่ 3 ภาพรวมการจัดการเพื่อส่งเสริมการหยุดดื่มแอลกอฮอล์และการป้องกันการกลับไปดื่มซ้ำ

บทสรุป

การดื่มแอลกอฮอล์เป็นพฤติกรรมการใช้ชีวิตที่อาจทำให้เกิดปัญหาต่อสุขภาพได้ หากบริโภคในปริมาณที่สูงเกินไป เกสัชกรสามารถแสดงบทบาทในการคัดกรองด้วยเครื่องมือที่เหมาะสมกับบริบท เช่น AUDIT, AUDIT-C หรือ SASQ และให้คำแนะนำอย่างง่ายในการปฏิบัติตัว เพื่อให้เกิดการลดหรือเลิกดื่มแอลกอฮอล์อย่างความปลอดภัย รวมไปถึงส่งต่อในกรณีที่มีผู้ป่วยที่อันตราย หรือติดแอลกอฮอล์ และการใช้ยาในบริบทของประเทศไทยนั้น เกสัชกรมีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งในการคัดกรองข้อห้ามใช้ ข้อควรระวัง ปฏิกริยาระหว่างยา รวมถึงการส่งเสริมให้เกิดการมีส่วนร่วมของคนใกล้ชิดของผู้ดื่ม และติดตามการรักษาทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ แผนงานพัฒนาดัชนีภาวะโรคแห่งประเทศไทย. รายงานภาระโรคจากปัจจัยเสี่ยงของประชากรไทย พ.ศ. 2562. นนทบุรี:บริษัท แอนดี เพรส จำกัด; 2566.
2. สำนักงานสถิติแห่งชาติ. การสำรวจพฤติกรรมด้านสุขภาพของประชากร พ.ศ. 2564 [อินเทอร์เน็ต]. เข้าถึงเมื่อ 28 เมษายน 2566. เข้าถึงได้จาก: https://www.nso.go.th/sites/2014/DocLib13/ด้านสังคม/สุขภาพ/สำรวจพฤติกรรมด้านสุขภาพของประชากร/2564/report_2501_64.pdf.
3. Cohen SM, Alexander RS, Holt SR. The Spectrum of Alcohol Use: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. Med Clin North Am. 2022; 106(1):43-60.DOI:10.1016/j.mcna.2021.08.003.
4. Donroe JH, Edelman EJ. Alcohol Use. Ann Intern Med. 2022; 175(10):ITC145-ITC60.DOI:10.7326/AITC202210180.
5. World Health Organization. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2023 May 16]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44320/9789241599382_tha.pdf?sequence=3&isAllowed=y.
6. Bush K, Kivlahan DR, McDonnell MB, Fihn SD, Bradley KA. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test. Arch Intern Med. 1998; 158(16):1789-95.DOI:10.1001/archinte.158.16.1789.
7. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Screen and Assess for Alcohol Use: Quick, Effective Methods [Internet]. (updated 2019 Nov) [cited 2023 Apr 30]. Available from: <https://www.niaaa.nih.gov/health-professionals-communities/core-resource-on-alcohol/screen-and-assess-use-quick-effective-methods#pub-toc7>.
8. World Health Organization. AUDIT : the Alcohol Use Disorders Identification Test : guidelines for use in primary

- health care [Internet]. 2001 Nov 18 [cited 2023 May 16]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67205/WHO_MSD_MSB_01.6a_tha.pdf.
9. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol Use Disorder: A Comparison Between DSM-IV and DSM-5 [Internet]. (updated 2016 Oct) [cited 2023 Apr 30]. Available from: <https://www.niaaa.nih.gov/publications/brochures-and-fact-sheets/alcohol-use-disorder-comparison-between-dsm>.
 10. World Health Organization. Brief Intervention [Internet]. 2019 Sept 5 [cited 2023 Apr 30]. Available from: <https://resourcecenter.thaihealth.or.th/media/98y4>.
 11. Kaner EFS, Dickinson HO, Beyer F, et al. The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: A systematic review. *Drug Alcohol Rev.* 2009; 28(3):301-323. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1465-3362.2009.00071.x>.
 12. สถาบันบำบัดรักษาและฟื้นฟูผู้ติดยาเสพติดแห่งชาติบรมราชชนนี กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยภาวะขาดสุรา [อินเทอร์เน็ต]. 2558 [เข้าถึงเมื่อ 30 เมษายน 2566]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.pmnidat.go.th/thai/downloads/handbook/60/1-58.pdf>.
 13. Mason BJ, Heyser CJ. Alcohol Use Disorder: The Role of Medication in Recovery. *Alcohol Res.* 2021; 41(1):07. DOI:10.35946/arcr.v41.1.07.
 14. Akbar M, Egli M, Cho YE, Song BJ, Noronha A. Medications for alcohol use disorders: An overview. *Pharmacol Ther.* 2018; 185:64-85.DOI:10.1016/j.pharmthera.2017.11.007.
 15. Mann K, Torup L, Sorensen P, Gual A, Swift R, Walker B, et al. Nalmefene for the management of alcohol dependence: review on its pharmacology, mechanism of action and meta-analysis on its clinical efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016; 26(12):1941-9.DOI:10.1016/j.euroneuro.2016.10.008.
 16. Paille F, Martini H. Nalmefene: a new approach to the treatment of alcohol dependence. *Subst Abuse Rehabil.* 2014; 5:87-94.DOI:10.2147/SAR.S45666.
 17. Bahji A, Bach P, Danilewitz M, Crockford D, Devoe DJ, El-Guebaly N, et al. Pharmacotherapies for Adults With Alcohol Use Disorders: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Addict Med.* 2022; 16(6):630-8.DOI:10.1097/ADM.992.
 18. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014; 311(18):1889-900.DOI: 10.1001/jama.2014.3628.
 19. Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW. Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction.* 2013; 108(2):275-93.DOI:10.1111/j.1360-0443.2012.04054.x.
 20. Skinner MD, Lahmek P, Pham H, Aubin HJ. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(2):e87366.DOI:10.1371/journal.pone.0087366.
 21. Gual A, Bruguera P, Lopez-Pelayo H. Nalmefene and its use in alcohol dependence. *Drugs Today (Barc).* 2014; 50(5):347-55.DOI:10.1358/dot.2014.50.5.2132323.
 22. Palpacuer C, Duprez R, Huneau A, Locher C, Boussageon R, Laviolle B, et al. Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. *Addiction.* 2018; 113(2):220-37.DOI:10.1111/add.13974.
 23. คณะอนุกรรมการพิจารณาด้านการบำบัดรักษาฟื้นฟูสภาพผู้ติดยาเสพติดและแอลกอฮอล์. แนวปฏิบัติการคัดกรองและบำบัดรักษาฟื้นฟูสภาพผู้มีปัญหาการดื่มสุรา. 2561; สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิคแอนดดีไซน์.นนทบุรี.
 24. กลุ่มนโยบายแห่งชาติด้านยา. บัญชียาหลักแห่งชาติและหลักฐานเชิงประจักษ์ [อินเทอร์เน็ต]. 2559 [เข้าถึงเมื่อ 16 พฤษภาคม 2566]. เข้าถึงได้จาก: https://ndi.fda.moph.go.th/drug_national/search.
 25. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Disulfiram. Updated 2021 Sep 7 (Accessed on 2023 May 16). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548103/>.

26. Center for Substance Abuse Treatment. Incorporating Alcohol Pharmacotherapies Into Medical Practice. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2009. (Treatment Improvement Protocol (TIP) Series, No. 49.) [Table], Exhibit 3-9 Drug Interactions With Disulfiram. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK64036/table/A92993/>.
27. Yoo ER, Cholankeril G, Ahmed A. Treating Alcohol Use Disorder in Chronic Liver Disease. Clin Liver Dis (Hoboken). 2020; 15(2):77-80.DOI:10.1002/cld.881.
28. Singal AK, Batailler R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. Am J Gastroenterol. 2018; 113(2):175-94.DOI:10.1038/ajg.2017.469.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-025-07-2566

จำนวน 3.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 13 กรกฎาคม 2566

วันที่หมดอายุ: 12 กรกฎาคม 2567

ยาที่มีฤทธิ์ต้าน proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) กับบทบาทในโรคหัวใจและหลอดเลือด

วิภากรักษ์ รัตนวิภาณนท์

ภ.บ., ว.ภ. (เภสัชบำบัด)

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

จากการค้นพบบทบาทของ PCSK9 ที่มีต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของ LDL-C ทำให้เกิดการพัฒนายาที่มีฤทธิ์ต้าน PCSK9 ผ่านหลากหลายกลไก และเป็นยาที่ได้รับความสนใจอย่างมากในปัจจุบัน จากการศึกษาพบว่า ยาต้าน PCSK9 มีประสิทธิภาพดีในการลดระดับ LDL-C โดยสามารถลดระดับ LDL-C ลงได้ประมาณร้อยละ 55-60 จาก baseline และยาส่วนใหญ่ยังแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ในการลดการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่เคยเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดมาก่อนหรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงทางหัวใจและหลอดเลือด ปัจจุบันยาที่ได้รับการรับรองให้ใช้ chez ผู้ป่วยเพื่อลดระดับ LDL-C และลดความเสี่ยงทางหัวใจและหลอดเลือด คือ evolocumab และ alirocumab ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม monoclonal antibody และ inclisiran ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม small interfering RNA อย่างไรก็ตาม ยาแต่ละชนิดมีทั้งความคล้ายคลึงและความแตกต่างกันในแง่ของคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ รวมถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่รายงานจากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3

คำสำคัญ

PCSK9, LDL-C, LDL receptor, monoclonal antibody, small interfering RNA, เหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถ ดังนี้

1. เข้าใจบทบาทของ PCSK9 ต่อการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด
2. ทราบรายละเอียดและคุณสมบัติที่สำคัญของยาด้าน PCSK9 กลุ่ม monoclonal antibodies และ small interfering RNA
3. เปรียบเทียบความเหมือนและความแตกต่างของยา alirocumab, evolocumab และ inclisiran ได้

บทนำ

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) เป็นโปรตีนที่มีความสำคัญในกระบวนการเมแทบอลิซึมของ low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) จากหลักฐานทางวิชาการที่พบความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานที่น้อยกว่าปกติของยีน PCSK9 (loss of function PCSK9) ซึ่งสอดคล้องกับระดับ LDL-C ที่ต่ำกว่าประชากรทั่วไป รวมถึงการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดในประชากรกลุ่มดังกล่าวที่ลดลงด้วย PCSK9 จึงกลายมาเป็นเป้าหมายที่น่าสนใจสำหรับการพัฒนายากลุ่มใหม่ที่หวังผลลดระดับ LDL-C รวมถึงมุ่งหวังลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ในปัจจุบันมีการพัฒนายาที่มีฤทธิ์ต้าน PCSK9 ผ่านหลากหลายกลไก อย่างไรก็ตาม บทความนี้จะขอยกกล่าวถึงยาที่มีหลักฐานทางวิชาการจำนวนมากที่ยืนยันถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิกอย่างชัดเจนและได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาในประเทศต่าง ๆ รวมถึงประเทศไทย คือ ยากลุ่ม monoclonal antibodies (mAb) และ small interfering RNA (siRNA) ในแง่มุมมองของการพัฒนายา ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และข้อพิจารณาพิเศษสำหรับยาแต่ละชนิด รวมถึงการเปรียบเทียบระหว่างยาทั้ง 2 กลุ่มนี้ จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบัน

บทบาทของ PCSK9 ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของ LDL-C

LDL receptor (LDLR) เป็นตัวรับที่อยู่บนผิวของเซลล์ตับ ทำหน้าที่เก็บกลับ LDL-C ในกระแสเลือดเข้าสู่เซลล์ด้วยกระบวนการ endocytosis โดย apolipoprotein B100 (apoB100) ของ LDL-C จะจับกับ ligand-binding domain ของ LDLR หลังจากนั้น LDLR-LDL-C complex จะเกิดกระบวนการ acid-dependent release ภายในเซลล์ ทำให้เกิดการแยกตัวระหว่าง endosome ของ LDL-C และ LDLR โดย endosome ของ LDL-C จะถูกย่อยสลายด้วยกระบวนการทางเอนไซม์ภายใน lysosome ซึ่งมีการค้นพบว่าคอเลสเตอรอลที่เกิดขึ้นจากกระบวนการย่อยสลายดังกล่าวนี้จะมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme-A (HMG-CoA) reductase ซึ่งเป็น rate-limiting enzyme ในกระบวนการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลภายในเซลล์ตับ ดังนั้นหาก LDLR ทำงานได้ดี หรือมีปริมาณมากบนผิวของเซลล์ตับ จะส่งผลให้ LDL particle ในกระแสเลือดก็จะถูกเก็บกลับเข้าสู่เซลล์ตับมากขึ้น เกิดการยับยั้งกระบวนการสร้างคอเลสเตอรอลภายในเซลล์ตับมากขึ้น ส่งผลให้ระดับ LDL-C ในกระแสเลือดลดลง¹ กระบวนการสำคัญอีกประการในการทำงานของ LDLR คือ กระบวนการ receptor recycling ซึ่งเกิดขึ้นหลังจากการแยกตัวของ endosome ที่บรรจุ LDLR-LDL-C complex โดยจะมีการนำ LDLR กลับไปไว้ที่ผิวของเซลล์ตับอีกครั้ง² กระบวนการ receptor recycling ดังกล่าวนี้อาจเกิดขึ้นได้ก็ต่อเมื่อ LDLR นั้นไม่ถูกจับโดย PCSK9 ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำให้เกิดการทำลาย LDLR ดังนั้นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่ส่งผลลดปริมาณของ LDLR บนผิวของเซลล์ตับ คือ การทำงานของ PCSK9

PCSK9 เป็น protein ในกลุ่ม serine protease ประกอบด้วยกรดอะมิโนทั้งสิ้น 692 ตำแหน่ง แบ่งโครงสร้างออกเป็น 3 domains ได้แก่ prodomain catalytic domain

และ histidine rich C-terminal domain (preproPCSK9) การกระตุ้น sterol regulatory element binding proteins (SREBP) ทำให้เกิดการ transcription ของ *PCSK9* จากนั้น จะเกิดกระบวนการ signal peptidase cleavage และ autocatalytic cleavage ซึ่งเป็นการแยกกันของ prodomain และ mature PCSK9 เมื่อ mature PCSK9 ถูกหลั่งออกมาที่ extracellular matrix ของเซลล์ ตัว PCSK9 จะจับกับ epidermal growth factor-like repeat (EGF-A) ตำแหน่ง แรกของ LDLR โดย PCSK9-LDLR complex นี้ ทำให้ กระบวนการ receptor recycling ของ LDLR ไม่สามารถ เกิดขึ้นได้ เนื่องจากไม่เกิดกระบวนการแยกตัวของ endosome ระหว่าง LDLR-LDL-C complex จึงเกิดการทำลายทั้ง LDLR LDL-C และ PCSK9 ด้วยกระบวนการทางเอนไซม์ใน lysosome³ ดังนั้น ปริมาณของ PCSK9 จึงแปรผกผันกับปริมาณของ LDLR บนผิวของเซลล์ แต่แปรผันตรงกับระดับ LDL-C ที่เพิ่มขึ้นในกระแสเลือด^{4,5} จากความรู้ดังกล่าวนี้ ทำให้ PCSK9 กลายมาเป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยาที่มุ่ง ผลในการลดระดับ LDL-C ผ่านหลากหลายกลไก ซึ่งจะ กล่าวถึงในลำดับต่อไป

ความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์แบบ loss-of-function ของ *PCSK9* และความเสียหายหัวใจและหลอดเลือด

PCSK9 ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 2003 สืบเนื่องจากการ ศึกษาวิจัยในผู้ป่วย familial hypercholesterolemia (FH) ซึ่งเป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีความผิดปกติในกระบวนการเมแทบอลิซึมของไขมัน โดยหนึ่งในชนิดย่อยของ FH คือ ความผิดปกติในกระบวนการเมแทบอลิซึมของ LDL-C ทำให้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีระดับ LDL-C สูงมากกว่าปกติ และส่งผลเพิ่ม ความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด ก่อนถึงวัยอันควร ซึ่งกลไกหลักที่ทำให้เกิดความผิดปกติ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ การกลายพันธุ์ของยีนที่ควบคุมการสร้าง

LDLR นอกจากนี้ในผู้ป่วยร้อยละ 5-10 พบการกลายพันธุ์ ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมโครงสร้างของ ligand-binding domain ของ apolipoprotein B (apoB) นอกจากนี้ ในปี ค.ศ. 2003 นักวิทยาศาสตร์ได้ค้นพบกลไกเพิ่มเติมที่ เกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของ *PCSK9* ในครอบครัวของ ชาวฝรั่งเศส 2 ครอบครัวที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น autosomal dominant form ของ FH (OMIM# 603776) ซึ่งการกลายพันธุ์ ของ *PCSK9* ดังกล่าวนี้นี้เป็นการกลายพันธุ์ที่ทำให้ยีนทำงาน มากกว่าปกติ (gain-of-function) การค้นพบดังกล่าวจึงทำให้ ทราบถึงกลไกการเกิดโรค FH เพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม FH ที่ เกิดจากการกลายพันธุ์ของ *PCSK9* นี้พบได้น้อยกว่าการ กลายพันธุ์ของยีนที่ควบคุมการสร้าง LDLR และ apoB⁶

นอกจากนี้ในปี ค.ศ. 2005 มีการค้นพบการกลายพันธุ์ ในรูปแบบอื่นของ *PCSK9* เพิ่มเติม (*PCSK9-679X* หรือ *PCSK9-142X*) อย่างไรก็ตาม การกลายพันธุ์ทั้ง 2 ชนิดนี้ ทำให้การทำงานของ *PCSK9* ลดลง (loss-of-function) ซึ่ง เมื่อติดตามระดับ LDL-C ในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ใน ลักษณะนี้ พบว่า มีความสัมพันธ์กับระดับ LDL-C ที่ต่ำกว่า ประชากรทั่วไป นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ระหว่างผู้ที่ มี การกลายพันธุ์ของ *PCSK9* ชนิด loss-of-function และ การลดลงอย่างมีนัยสำคัญของเหตุการณ์ทางหัวใจและ หลอดเลือด โดยโอกาสเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด ในผู้ป่วยกลุ่มนี้น้อยกว่าผู้ที่ไม่มีการกลายพันธุ์ดังกล่าวถึง ร้อยละ 88 ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยชนิดสังเกตที่พบความ สัมพันธ์ระหว่าง loss-of-function ของ *PCSK9-R46L* กับ ระดับ LDL-C ที่ต่ำกว่าประชากรทั่วไป รวมถึงโอกาสในการ เกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดที่ลดลงร้อยละ 48⁷ ความสัมพันธ์ระหว่าง loss-of-function ของ *PCSK9* ที่ทำ ให้เกิดการลดลงของ LDL-C ในกระแสเลือดรวมถึงผลดีทาง หัวใจและหลอดเลือดนี้ ทำให้เกิดการศึกษาวิจัยอย่าง ละเอียดเกี่ยวกับ PCSK9 เพื่อมุ่งหวังให้เป็นเป้าหมายในการ ออกฤทธิ์ของยาลดระดับ LDL-C

กลไกที่เป็นไปได้อื่น ๆ เกี่ยวกับผลต่อระดับไขมันในกระแสเลือดและความเสี่ยงทางหัวใจและหลอดเลือดจากการใช้ยาที่มีผลด้านฤทธิ์ PCSK9

นอกจากการค้นพบว่า การยับยั้ง PCSK9 ทำให้เกิดการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของระดับ LDL-C ซึ่งน่าจะเป็นคำอธิบายที่สำคัญของผลดีทางหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดขึ้นแล้ว เริ่มมีการค้นพบหลักฐานทางวิชาการว่า การยับยั้ง PCSK9 น่าจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอื่นๆอีกหลายประการที่น่าจะนำไปสู่ผลดีทางหัวใจและหลอดเลือดดังนี้

- การยับยั้ง PCSK9 ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับคอเลสเตอรอลหลายชนิด เช่น ระดับของ apoB และ lipoprotein(a), อาจมีผลต่อเมแทบอลิซึมของไตรกลีเซอไรด์รวมถึงเมแทบอลิซึมของน้ำตาลกลูโคสด้วย^{3,5}

- มีการศึกษาพบว่า ระดับ PCSK9 เพิ่มขึ้นในผู้ที่ใช้ยาในกลุ่ม statin โดยปรากฏการณ์นี้เกิดจากระดับคอเลสเตอรอลในเซลล์ตับที่ลดลงอย่างมาก (โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากการใช้ high intensity statin) จึงทำให้เกิดการกระตุ้น SREBP ซึ่งจะไปเพิ่ม gene expression ของ PCSK9³ ดังนั้น เหตุการณ์ดังกล่าวนี้อาจเป็นหนึ่งในคำอธิบายเกี่ยวกับ ceiling effect ของยาในกลุ่ม statin และนำไปสู่แนวคิดที่ว่า ยาที่มีฤทธิ์ต้าน PCSK9 น่าจะสามารถใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม statin ได้ เนื่องจากมีกลไกที่น่าจะส่งเสริมประสิทธิภาพซึ่งกันและกัน

- PCSK9 อาจมีผลโดยตรงต่อการเกิด atherosclerosis โดยพบว่า PCSK9 มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบภายใน atherosclerotic plaque การกระตุ้น macrophage และ endothelial dysfunction⁶ นอกจากนี้ มีการศึกษาทางคลินิกที่พบว่า

การใช้ยาที่มีฤทธิ์ต้าน PCSK9 ทำให้ atherosclerotic plaque มีความคงตัวมากขึ้น รวมถึงส่งผลลดขนาดของ plaque ได้อีกด้วย^{9, 10}

ยาที่มีฤทธิ์ต้าน PCSK9 ที่มีใช้ในเวชปฏิบัติ

จากการค้นพบบทบาทของ PCSK9 ที่มีต่อการลดลงของระดับ LDL-C และความเสี่ยงทางหัวใจและหลอดเลือด ทำให้มีการพัฒนายาที่มีฤทธิ์ต้าน PCSK9 ผ่านหลากหลายกลไก โดยสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่ม คือ 1) ยับยั้งการจับกันของ PCSK9 และ LDLR 2) ยับยั้งการสังเคราะห์ PCSK9 และ 3) ยับยั้งกระบวนการ auto-catalytic³ ในบทความนี้จะขอกล่าวถึงเฉพาะยาที่มีกลไกในข้อ 1 และ 2 เนื่องจากเป็นยาที่มีหลักฐานทางวิชาการชัดเจนและได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาให้ใช้ในการลดระดับ LDL-C สำหรับผู้ป่วยโรคไขมันในเลือดสูงและ/หรือผู้ป่วยที่มีเคยเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดมาก่อน

Monoclonal antibodies

ยากกลุ่ม mAb ออกฤทธิ์โดยการเข้าจับกับ flat region ของ PCSK9 ซึ่ง PCSK9-mAb complex นี้ไม่สามารถจับกับ LDLR ได้ ผลลัพธ์จากการใช้ยา คือ กระบวนการเกิด LDLR recycling เกิดได้ดีขึ้น ทำให้ปริมาณของ LDLR บนผิวของเซลล์ตับเพิ่มขึ้น จึงส่งผลให้ระดับ LDL-C ในกระแสเลือดลดลง ปัจจุบัน มียากกลุ่ม mAb ที่ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาในหลายประเทศทั่วโลก รวมถึงประเทศไทยให้ใช้รักษาภาวะไขมันในเลือดสูงและ/หรือผู้ป่วยที่มีเคยเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดมาก่อน 2 ชนิด คือ evolocumab และ alirocumab โดยยาทั้ง 2 ชนิดเป็น fully human mAb จึงไม่สามารถบริหารยาด้วยการรับประทานได้ จำเป็นต้องบริหารยาด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง รายละเอียดเพิ่มเติมของ mAb แต่ละชนิดในแง่ของประสิทธิภาพและความปลอดภัย เป็นดังนี้

Evolocumab

• Evolocumab ยานี้เป็นยาที่มีฤทธิ์ต้าน PCSK9 ตัวแรกที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาในปี ค.ศ. 2015 ยานี้เป็น human monoclonal immunoglobulin G2 (IgG2) ซึ่งพัฒนาด้วยกระบวนการ recombinant technology จาก Chinese hamster ovary cell มีน้ำหนักโมเลกุล 144 กิโลดาลตัน evolocumab จับกับ PCSK9 อย่างจำเพาะเจาะจงด้วย dissociation constant 4 picomolar (pM) และมีค่า half maximal inhibition (IC_{50}) เท่ากับ 2.08 ± 1.21 nanomolar (nM) มีขนาดการใช้ยาครั้งละ 140 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 420 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์¹¹

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Evolocumab ทำให้เกิดการยับยั้ง circulating PCSK9 ได้สูงสุดที่เวลา 4 ชั่วโมง หลังบริหารยา (maximal suppression) โดยระดับ LDL-C ลดลงจาก baseline มากที่สุดหลังจากฉีดยาในขนาด 140 มิลลิกรัม และ 420 มิลลิกรัม ที่ 14 และ 21 วัน ตามลำดับ จากการศึกษาพบว่า evolocumab ทั้ง 2 ขนาด สามารถยับยั้งการทำงานของ circulating PCSK9 ได้ร้อยละ 90-100 หลังการใช้ยาประมาณ 1 สัปดาห์¹¹ โดยข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกระยะ Ia ที่ทดสอบประสิทธิภาพของ evolocumab ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงและกำลังใช้ยาในกลุ่ม statin ในขนาดยาที่พบว่า evolocumab ส่งผลลดระดับ LDL-C แบบ dose-dependent โดยการบริหารยาขนาด 140 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ส่งผลลดระดับ LDL-C ร้อยละ 41.8-66.1 ส่วนขนาดยา 420 มิลลิกรัม ทุก 1 เดือน ส่งผลลดระดับ LDL-C ร้อยละ 41.8-50.3¹²

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ยา evolocumab มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ไม่เป็นเส้นตรง (non-linear pharmacokinetics) มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ร้อยละ 72 หลังการบริหารยาด้วยการฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนัง โดยระดับยาสูงสุดในกระแสเลือด

จะเกิดขึ้นหลังการใช้ยาประมาณ 3-4 วัน มีค่าการกระจายตัว (volume of distribution, V_d) เท่ากับ 3.3 ± 0.1 ลิตร ยานี้ถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่าน 2 กระบวนการ คือ การกำจัดยาผ่านการจับกับ PCSK9 (saturable binding to PCSK9) ซึ่งจะเกิดขึ้นในช่วงที่ระดับยาค่อนข้างต่ำ และการกำจัดยาผ่านกระบวนการสลายโปรตีนแบบไม่อิ่มตัว (nonsaturable proteolytic pathway) มีค่าครึ่งชีวิตของยา 11-17 วัน¹¹

ข้อมูลทางประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 (phase 3 clinical trials)¹³

ยา evolocumab ถูกทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่ ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดหรือมีความเสี่ยงทางหัวใจและหลอดเลือดที่มีระดับ LDL-C 70 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรขึ้นไป และกำลังได้รับยาในกลุ่ม statin จำนวน 27,564 ราย โดยผู้ป่วยจะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มทดลอง ซึ่งได้รับยา evolocumab 140 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 420 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เดือนละครั้ง และกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับยาหลอก ผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ การเกิดผลรวมของเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ การเสียชีวิตที่มีสาเหตุมาจากโรคหัวใจ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง การเข้ารับการรักษาด้วยอาการเจ็บหน้าอก หรือ การเปิดหลอดเลือดหัวใจ โดยการศึกษาติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาประมาณ 2.2 ปี

ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา evolocumab มีระดับ LDL-C ลดลงจาก baseline ร้อยละ 59 (LDL-C เฉลี่ย จาก 92 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ลดลงเป็น 30 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) และระดับการลดลงของ LDL-C ค่อนข้างคงที่ตลอดระยะเวลาการติดตามผู้ป่วย นอกจากนี้ เมื่อติดตามผลลัพธ์ทางหัวใจและหลอดเลือด พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา evolocumab มีการเกิดผลรวมทางหัวใจและหลอดเลือด 0.85 เท่า (95% confidence interval, 0.79-0.92; $p < 0.001$)

เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ส่วนการติดตามผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ evolocumab เกิดปฏิกิริยาในบริเวณที่ฉีดยา (injection-site reaction) มากกว่าผู้ที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 2.1 และร้อยละ 1.6 ตามลำดับ) และส่วนใหญ่มีอาการในระดับเล็กน้อย (mild symptoms) ส่วนผลข้างเคียงอื่น ๆ เช่น อาการผื่นคันที่เกี่ยวกับกล้ามเนื้อ การเกิดต่อกระจาก ความผิดปกติทางระบบประสาทและการรับรู้ และการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง การเกิดโรคเบาหวาน และปฏิกิริยาการแพ้ นั้น ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ที่ได้รับ evolocumab และยาหลอก นอกจากนี้ พบผู้ป่วยที่มีการสร้าง binding antibody ต่อตัวยา เพียงร้อยละ 0.3 และไม่มีพบว่ามีผู้ป่วยรายใดที่เกิดการสร้าง neutralizing antibody ขึ้นในร่างกาย ซึ่งข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการศึกษาทำให้ห้องปฏิบัติการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริการับรองให้สามารถใช้ยา evolocumab ในผู้ป่วยที่เคยเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดมาก่อน หรือมีความเสี่ยงทางหัวใจและหลอดเลือด เพื่อลดระดับ LDL-C และลดความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ข้อพิจารณาเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับ monoclonal antibody

ข้อพิจารณาหลักของการใช้ mAb ที่แตกต่างจากการใช้ยาที่เป็น small molecule ทั่วไป คือ ปฏิกิริยาการแพ้ และการสร้าง antidrug antibodies ซึ่งอาจจะมีผลรบกวนประสิทธิภาพและความปลอดภัยของตัวยา ถึงแม้ว่า evolocumab จะเป็น fully human mAb ซึ่งน่าจะมีโอกาสในการเกิดปัญหาดังกล่าวน้อยมาก แต่ก็ยังเป็นสิ่งที่บุคลากรทางการแพทย์ให้ความสนใจและพิจารณาเป็นพิเศษ จากการศึกษาประสิทธิภาพของ evolocumab โดยเปรียบเทียบกับยาหลอกและ/หรือยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่มอื่น จำนวน 26 การศึกษา มีการตรวจพบ binding antibody ในผู้ป่วยร้อยละ 0.1 อย่างไรก็ตาม antidrug antibody นี้

ไม่ส่งผลเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ ประสิทธิภาพ หรือความปลอดภัยของยา นอกจากนี้ไม่มีการตรวจพบว่ามีผู้ป่วยรายใดที่เกิดการสร้าง neutralizing antibody ซึ่งเป็น antibody ที่จะทำให้เกิดการทำลายฤทธิ์ของยา¹¹ ส่วนประเด็นที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยา ซึ่งเป็นข้อพิจารณาสำหรับ mAb ข้อมูลจากการติดตามผู้ป่วยในระยะยาวพบว่า อัตราการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ไม่มีความแตกต่างกันในผู้ที่ได้รับ evolocumab และยาหลอก¹⁴

Alirocumab

- Alirocumab เป็น mAb ชนิดที่ 2 ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา ซึ่งเกิดขึ้นหลังจากการรับรอง evolocumab เพียง 1 สัปดาห์เท่านั้น โดย alirocumab เป็น human monoclonal immunoglobulin G1 (IgG1) พัฒนาด้วยกระบวนการ recombinant technology จาก Chinese hamster ovary cell เช่นเดียวกับ evolocumab มีน้ำหนักโมเลกุล 146 กิโลดาลตัน มีค่า dissociation constant เท่ากับ 0.58 nanomolar (nM) มีขนาดการให้ยาเริ่มต้น ครั้งละ 75 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ซึ่งสามารถปรับเพิ่มเป็น 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ในกรณีที่ต้องการประสิทธิภาพในการลด LDL-C เพิ่มเติม หรือ 300 มิลลิกรัม เดือนละครั้ง

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Alirocumab ยับยั้ง circulating PCSK9 ได้สูงสุดที่เวลา 4 ชั่วโมง หลังบริหารยา (maximal suppression) โดยระดับ LDL-C ลดลงจาก baseline มากที่สุดหลังจากฉีดยาในขนาด 75-150 มิลลิกรัม ที่เวลาประมาณ 14 วัน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาทางคลินิกที่ทดสอบประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ของ alirocumab หลายขนาด พบว่า alirocumab มีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C แบบ dose-dependent โดยการบริหารยาขนาด 75 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ และ 300 มิลลิกรัม เดือนละครั้ง ทำให้เกิดการลดลงของ LDL-C จาก baseline เท่ากับร้อยละ 47.2¹⁵ ร้อยละ 58.7-62^{16,17} และ ร้อยละ 65¹⁶ ตามลำดับ

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ยา alirocumab มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ไม่เป็นเส้นตรง (non-linear pharmacokinetics) เช่นเดียวกับ evolocumab ยานี้มีค่าชีวประสิทธิผล ร้อยละ 85 โดยระดับยาสูงสุดในกระแสเลือดจะเกิดขึ้นหลังการใช้ยาประมาณ 3-7 วัน มีค่าการกระจายตัว เท่ากับ 0.04-0.05 ลิตรต่อกิโลกรัม ถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่าน 2 ระบบ คือ การกำจัดยาผ่านการจับกับ PCSK9 (saturable binding to PCSK9) สำหรับกรณีระดับยาในกระแสเลือดที่ค่อนข้างต่ำ และการกำจัดยาผ่านกระบวนการสลายโปรตีนแบบไม่อิ่มตัว ค่าครึ่งชีวิตของยาอยู่ที่ 17-20 วัน แต่ค่าครึ่งชีวิตของยาจะลดลงเหลือประมาณ 12 วันเมื่อใช้ยาร่วมกับยากลุ่ม statin¹⁸

ข้อมูลทางประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 (phase 3 clinical trials)¹⁹

ยา alirocumab ถูกทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่ ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด คือ ผู้ป่วยที่เพิ่งเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ภายใน 1-12 เดือนก่อนเข้าสู่วิจัยการศึกษาร่วมกับมีระดับ LDL-C 70 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรขึ้นไป และกำลังได้รับยากลุ่ม statin ในขนาดสูง (high intensity statin หรือ maximal tolerated dose) จำนวน 18,924 ราย โดยผู้ป่วยถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม สำหรับกลุ่มทดลองจะได้รับยา alirocumab 75 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์ เพื่อให้ได้ระดับ LDL-C เป้าหมายที่ 25-50 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่ขนาดยาดังกล่าวยังไม่สามารถทำให้ได้ระดับ LDL-C ตามเป้าหมายหลังการใช้ยา 2 สัปดาห์ จะมีการปรับเพิ่มขนาดยาเป็น 150 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์ ส่วนกลุ่มควบคุมนั้นได้รับยาหลอก ผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ การเกิดผลรวมของเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ การเสียชีวิตที่มีสาเหตุมาจากโรคหลอดเลือดหัวใจ

ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง หรือ การเข้ารับการรักษาด้วยอาการเจ็บหน้าอก โดยการศึกษาติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาประมาณ 2.8 ปี

ผลการศึกษาในแง่ของการเปลี่ยนแปลงระดับ LDL-C พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มทดลอง มีระดับ LDL-C ลดลงจาก baseline ร้อยละ 62.7 ที่เวลา 4 เดือนแรกหลังใช้ยา (LDL-C เฉลี่ย จาก 92 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ลดลงเป็น 40 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) และเมื่อติดตามระดับ LDL-C ที่ประมาณ 4 ปีหลังได้รับยา พบว่า ค่าเฉลี่ยของการลด LDL-C จาก baseline เท่ากับ ร้อยละ 54.7 (ระดับ LDL-C เฉลี่ย คือ 66 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) ในส่วนของผลลัพธ์ทางหัวใจและหลอดเลือด พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา alirocumab มีการเกิดผลรวมทางหัวใจและหลอดเลือด 0.85 เท่า (95% confidence interval, 0.78-0.93; $p < 0.001$) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มทดลองเกิดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.85 เท่า (95% confidence interval, 0.73-0.98)) ส่วนการติดตามผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยจากการใช้ยา พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab คือ การเกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา ซึ่งพบบ่อยกว่าผู้ที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 3.8 และร้อยละ 2.1 ตามลำดับ) ส่วนใหญ่มีอาการในระดับเล็กน้อยและสามารถหายเป็นปกติได้เองโดยไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา ส่วนผลข้างเคียงอื่น ๆ เช่น ความผิดปกติทางระบบประสาท และการรับรู้ การเกิดภาวะเลือดออกในสมอง การเกิดโรคเบาหวาน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม พบผู้ป่วยที่มีการสร้าง neutralizing antibody ต่อตัวยา ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ร้อยละ 0.5 ข้อมูลจากการศึกษานี้ทำให้องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริการับรองให้สามารถใช้ยา alirocumab ในผู้ป่วยที่เคยเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดมาก่อน หรือมีความเสี่ยงทางหัวใจและหลอดเลือด เพื่อลดระดับ LDL-C และลดความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ข้อพิจารณาเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับ monoclonal antibody

จากข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการพบ neutralizing antibody ในผู้ป่วยร้อยละ 0.5 ที่ได้รับ alirocumab ทำให้เกิดการศึกษาวิจัยอย่างละเอียดเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการควบคุม LDL-C รวมถึงความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีการรายงานการเกิด antidrug antibody โดยการวิเคราะห์นี้แบ่งผู้ป่วยจำนวน 4,747 คน ออกเป็น 3 กลุ่ม คือ ผู้ที่ตรวจไม่พบ antidrug antibody ผู้ที่มีการตรวจพบ antidrug antibody แบบชั่วคราว และผู้ที่มีการตรวจพบ antidrug antibody แบบถาวร การศึกษานี้พบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับ alirocumab แล้วเกิดการสร้าง antidrug antibody ร้อยละ 5.1 ซึ่งเป็นชนิดถาวร ร้อยละ 1.4 อย่างไรก็ตาม เมื่อติดตามประสิทธิภาพการควบคุมระดับ LDL-C ในระยะยาว พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่มี antidrug antibody ทั้งชนิดชั่วคราวและถาวร กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่พบการสร้าง antidrug antibody นอกจากนี้ ยังไม่พบความแตกต่างของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในภาพรวม ยกเว้น พบการเกิด injection site reaction มากกว่าในผู้ป่วยที่มีการเกิด antidrug antibody²⁰

จากคุณสมบัติของยา alirocumab และ evolocumab รวมถึงข้อมูลที่เกิดขึ้นจากการศึกษาทางคลินิกที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นได้ว่า ยาทั้ง 2 ชนิดนี้ มีความคล้ายคลึงกันในหลากหลายแง่มุม อย่างไรก็ตาม พบความแตกต่างในแง่ของคุณสมบัติของตัวยา ขนาดการใช้ยาและวิธีการปรับเพิ่มขนาดยา รวมถึงข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกในบางประเด็น จึงขอแสดงการเปรียบเทียบคุณสมบัติและข้อมูลในด้านต่าง ๆ ของยาทั้ง 2 ชนิดนี้แสดงดังตารางที่ 1

Small interfering RNA

- Small interfering RNA (siRNA) ยาที่มีฤทธิ์ต้าน PCSK9 อีกชนิดหนึ่งที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในการลดระดับ LDL-C ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากองค์การอาหาร

และยาของหลายประเทศทั่วโลก รวมถึงประเทศไทยคือ inclisiran ยานี้เป็น RNA 2 สาย ที่ไม่สามารถถอดรหัสพันธุกรรมได้ สังเคราะห์ขึ้นด้วยกระบวนการทางเคมี ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง PCSK9 ในระดับยีนโดยการป้องกันไม่ให้เกิดการถอดรหัสพันธุกรรม (RNA silencing) โดยเข้าจับกับ mRNA ของ PCSK9 ร่วมกับ RNA-inducing silencing complex (RISC) จากนั้น siRNA-RISC complex จะทำให้เกิดการกระตุ้น RNase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำให้เกิดการย่อยสลายของ PCSK9 mRNA ดังนั้น กระบวนการสังเคราะห์ PCSK9 จึงไม่สามารถเกิดขึ้นได้ ทำให้ระดับ PCSK9 ลดลง นอกจากนี้ ตัวยามีการ conjugate กับ N-acetylgalactosamine (GalNAc) ซึ่งเป็นหมู่คาร์โบไฮเดรตที่ทำให้เกิดการดูดซึมตัวยาลงสู่เซลล์ตับโดยตรงผ่านการจับกันอย่างจำเพาะเจาะจงกับ asialoglycoprotein receptors (ASGPR) ของเซลล์ตับ นอกจากนี้ GalNAc ยังช่วยเพิ่มการยึดเกาะของตัวยากับเซลล์ตับซึ่งส่งผลดีในการเพิ่มประสิทธิภาพของ inclisiran ได้อีกทางหนึ่ง รวมถึงเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ยาออกฤทธิ์ได้นานมากยิ่งขึ้นอีกด้วย^{3, 21}

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า inclisiran ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง PCSK9 แบบ dose-dependent โดยขนาดยา 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และขนาดยา 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ส่งผลยับยั้งการสังเคราะห์ PCSK9 ร้อยละ 50 และ ร้อยละ 85 ตามลำดับ ซึ่งขนาดยา 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมนี้ ให้ประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ลงร้อยละ 60 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C สูง และมีความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด พบว่า inclisiran ส่งผลลดระดับ LDL-C ได้ประมาณ ร้อยละ 35.5-52.6 นอกจากนี้พบว่าขนาดยา 300 มิลลิกรัม มีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C สูงที่สุด และเนื่องจากโครงสร้างของตัวยาคือเป็นโปรตีน จึงไม่สามารถบริหารยาทางการรับประทาน แต่สามารถบริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนังได้เช่นเดียวกับ mAb^{22,23}

ตารางที่ 1 ความแตกต่างของ alirocumab และ evolocumab^{11-13,18,19}

คุณสมบัติ	Alirocumab	Evolocumab
ชนิดของ immunoglobulin	IgG1	IgG2
น้ำหนักโมเลกุล (กิโลดาลตัน)	146	144
Dissociation constant	0.58 nM	4.0 pM
ค่าชีวประสิทธิผล (%)	85	72
ระยะเวลาที่ระดับยาขึ้นสูงสุดในกระแสเลือด (Tmax, วัน)	3-7	3-4
ค่าครึ่งชีวิต (วัน)	17-20	11-17
กลุ่มประชากรหลักในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3	ผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันภายใน 1-12 เดือน	ผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดหรือมีความเสี่ยงทางหัวใจและหลอดเลือด
ประสิทธิภาพในการลด LDL-C จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 (%)	55	60
ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดผลรวมทางหัวใจและหลอดเลือด (เทียบกับยาหลอก)	HR=0.85 (95% CI, 0.78-0.93; p<0.001)	HR=0.85 (95% CI, 0.79-0.92; p<0.001)
อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย	Injection-site reaction (3.8% ในผู้ใช้ alirocumab และ 2.1% ในผู้ใช้ยาหลอก)	Injection-site reaction (2.1% ในผู้ใช้ evolocumab และ 1.6% ในผู้ใช้ยาหลอก)
อัตราการพบ neutralizing antibodies (%)	0.5	ไม่พบ
ขนาดยาที่ใช้*	75 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์ และสามารถปรับเพิ่มเป็น 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ หากยังไม่ได้ระดับ LDL-C ตามเป้าหมาย	140 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 420 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุกเดือน
ขนาดยาที่มีในท้องตลาด (auto injector)	75 มิลลิกรัม และ 150 มิลลิกรัม	140 มิลลิกรัม

*alirocumab ได้รับการรับรองให้ใช้ในขนาด 300 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เดือนละ 1 ครั้ง ในต่างประเทศ แต่ยังไม่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศไทยในปัจจุบัน (ข้อมูล ณ วันที่ 14 มิถุนายน พ.ศ. 2566)

**CI=confidence interval, HR=hazard ratio, LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol, nM=nanomolar, pM=picomolar

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

จากการศึกษาโดยการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ พบว่า ระดับยาสูงสุดของ inclisiran เกิดขึ้นหลังสิ้นสุดการบริหารยาและไม่สามารถตรวจพบระดับยาในเลือดหลังการบริหารยาเป็นเวลา 24 ชั่วโมง แสดงให้เห็นว่า ตัวยาถูกดูดซึมเข้าสู่เซลล์ได้อย่างรวดเร็ว นอกจากนี้ยังมีข้อมูลว่า ระดับยาในเลือดสูงสุดและค่าชีวประสิทธิผลของยานี้มีความสัมพันธ์แบบเป็นเส้นตรงกับขนาดยา โดย inclisiran ออกฤทธิ์ลดระดับ PCSK9 และ LDL-C มากที่สุดที่เวลาประมาณ 20 วัน หลังการบริหารยาผ่านการฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนัง ยานี้มีส่วนในการจับกับโปรตีนอยู่ที่ร้อยละ 87 มีค่าการกระจายตัวของยาเท่ากับ 500 ลิตร ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยกระบวนการ non-specific nuclease มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 9 ชั่วโมง และถูกขับออกจากร่างกายทางไตร้อยละ 16²⁴

ข้อมูลทางประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 (phase 3 clinical trials)

การศึกษาทางคลินิกที่มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยาโดยการวัดผลลัพธ์ทางหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular outcomes trial) ของยา inclisiran นั้นปัจจุบันยังคงอยู่ในกระบวนการศึกษาวิจัยและคาดว่าจะสิ้นสุดการศึกษาในปี ค.ศ. 2026²⁵ อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ที่วัดประสิทธิภาพของ inclisiran ในการลดระดับ LDL-C โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงหลายกลุ่ม ทั้งกลุ่มที่มีประวัติการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด และกลุ่มที่มีประวัติการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดหรือมีความเสี่ยงทางหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มีการใช้ยากลุ่ม high intensity statin อยู่เดิมแต่ระดับ LDL-C ยังไม่บรรลุเป้าหมายของการรักษา การศึกษาเหล่านี้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ inclisiran ในขนาด 284 มิลลิกรัม (เทียบเท่า inclisiran sodium 300 มิลลิกรัม) ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ในวันที่ 1 วันที่ 90 และทุก 6 เดือน โดยเปรียบเทียบกับยาควบคุมที่ได้รับยาหลอก แล้วติดตามการเปลี่ยนแปลงระดับ LDL-C

ในช่วงหลังจากวันที่ 90 จนถึงประมาณ 18 เดือนหลังเริ่มการศึกษา ผลการศึกษาพบว่า inclisiran ส่งผลลดระดับ LDL-C ลงได้ประมาณร้อยละ 50 จาก baseline และไม่พบความแตกต่างของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นอกจากปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา ซึ่งพบในผู้ที่ได้รับ inclisiran มากกว่าผู้ที่ได้รับยาหลอก ทั้งนี้ ไม่พบความแตกต่างของปฏิกิริยาการแพ้ หรือการเกิดลิ่มเลือดผิดปกติ (prothrombotic activity) ซึ่งเป็นข้อพิจารณาเฉพาะของการใช้ยาในกลุ่ม siRNA^{22,26}

ถึงแม้ว่า inclisiran จะเป็นหนึ่งในทางเลือกของการยับยั้ง PCSK9 ที่น่าสนใจ แต่มีหลายประเด็นที่ยังคงไม่มีข้อสรุปและต้องทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ของ inclisiran ซึ่งเป็น siRNA ดังนี้

- Monoclonal antibodies ออกฤทธิ์ผ่านการยับยั้งการทำงานของ PCSK9 ที่อยู่นอกเซลล์เป็นหลัก ซึ่งแตกต่างจาก inclisiran ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ PCSK9 จึงส่งผลลดระดับ PCSK9 ทั้งที่อยู่ภายในเซลล์และนอกเซลล์ ซึ่งในปัจจุบันยังไม่ทราบบทบาทของ PCSK9 ที่อยู่ภายในเซลล์อย่างชัดเจน
- บทบาทของ siRNA ที่มีต่อกระบวนการอักเสบ ซึ่งเป็นกลไกสำคัญของการเกิด atherosclerosis
- โอกาสในการเกิดโรคเบาหวานจากการใช้ siRNA ในระยะยาว เนื่องจากปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่า การใช้ยาในกลุ่ม statin โดยเฉพาะอย่างยิ่ง high intensity statin นั้นเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวาน ร่วมกับข้อมูลจากการศึกษาชนิด Mendelian randomization ที่พบว่า LDL-C ที่ลดลงจากการกลายพันธุ์ชนิด loss-of-function ของ PCSK9 สัมพันธ์กับโอกาสในการเกิดโรคเบาหวานที่เพิ่มขึ้น ถึงแม้ว่าการศึกษาระยะยาวของ evolocumab และ alirocumab จะยังไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวในปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม คาดว่ากลไกที่อธิบายการเกิดโรคเบาหวานจากการศึกษาเหล่านี้ อาจเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ LDLR ที่ผิว beta cell ของตับอ่อน ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะ lipotoxicity และทำให้ beta cell เกิดความเสียหายได้ ดังนั้น inclisiran ที่ส่งผลลดการสังเคราะห์ PCSK9 และจะทำให้ LDLR ในร่างกายเพิ่มขึ้น จึงเป็นอีกหนึ่งตัวยาที่ต้องติดตามการเกิดผลข้างเคียงในลักษณะนี้เช่นเดียวกัน²⁷

Monoclonal antibodies และ small interfering RNA: ความเหมือนและความแตกต่าง²⁸

จากเนื้อหาเกี่ยวกับรายละเอียดในแง่มุมต่าง ๆ ของยาในกลุ่ม mAb และ siRNA จะเห็นได้ว่า ยาทั้ง 2 กลุ่มนี้มีทั้งลักษณะที่คล้ายคลึงกันและมีบางประเด็นที่แตกต่างกัน ดังนี้

- **สิ่งที่เหมือนกัน** คือ กลไกการออกฤทธิ์ที่มีเป้าหมายเดียวกันคือ การยับยั้งการออกฤทธิ์ของ PCSK9 นอกจากนี้ประสิทธิภาพในการลด LDL-C ของยาในกลุ่ม mAb และ siRNA ยังมีระดับที่ใกล้เคียงกัน กล่าวคือ ลดระดับ LDL-C จาก baseline ประมาณร้อยละ 50-60 (evolocumab เป็นยาที่มีการรายงานการลดระดับ LDL-C มากที่สุดจากข้อมูลในปัจจุบัน) วิธีการบริหารยาที่เหมือนกัน คือ การฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนัง และประเด็นสุดท้ายซึ่งเป็นประเด็นที่สำคัญที่สุดสำหรับการเข้าถึงยา คือ ราคายา เนื่องจากยาในกลุ่มนี้เป็นยาที่ไม่ใช่ small molecule จึงมีราคายาค่อนข้างสูง จัดเป็นปัญหาหลักของยาทั้ง 2 กลุ่ม ในแง่ของการเข้าถึงยาในเกือบทุกประเทศทั่วโลก

- **สิ่งที่แตกต่างกัน** คือ กลไกการออกฤทธิ์เกิดขึ้นในตำแหน่งที่ต่างกัน กล่าวคือ siRNA ออกฤทธิ์ภายในเซลล์ ทำให้เกิดการลดลงของ PCSK9 ทั้งในและนอกเซลล์ ในขณะที่ mAb ออกฤทธิ์ป้องกันการจับกันระหว่าง PCSK9 และ LDLR ภายนอกเซลล์ จึงต้องติดตามข้อมูลต่อไปว่าความแตกต่างดังกล่าวนี้ส่งผลทางคลินิกหรือไม่ นอกจากนี้ยังมีความแตกต่างในแง่ของระยะห่างในการใช้ยา โดย mAb จะต้องฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนังทุก ๆ 2-4 สัปดาห์ ในขณะที่ inclisiran จะเป็นการฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนัง ที่ 3 เดือนในเข็มที่ 2 และหลังจากนั้น ฉีดทุก ๆ 6 เดือน ซึ่งประเด็นนี้เป็นความแตกต่างที่อาจทำให้ผู้ที่ใช้ยา inclisiran มี adherence

ที่ดีกว่า เนื่องจากระยะห่างของการใช้ยาก่อนข้างยาว และระยะห่างในลักษณะนี้ สามารถบริหารจัดการด้วยการให้บุคลากรทางการแพทย์เป็นผู้ฉีดยาให้แก่ผู้ป่วยในวันที่มาติดตามอาการของภาวะไขมันในเลือดสูงที่โรงพยาบาลได้ ดังนั้น จะลดโอกาสในการเกิด non-adherence รวมถึงการฉีดยาผิดวิธีลงได้อีกด้วย ซึ่งแตกต่างกับ mAb ที่ต้องฉีดทุก 2 สัปดาห์ ดังนั้น ผู้ป่วยจะต้องเป็นผู้บริหารยาเองที่บ้าน ในปัจจุบันพบข้อมูลว่า ผู้ป่วยที่ใช้ mAb มี adherence ลดลงเมื่อติดตามการใช้ยาในระยะยาว ประเด็นสุดท้ายที่แตกต่างกันในปัจจุบันของยาทั้ง 2 กลุ่มนี้ คือ ข้อมูลที่เกี่ยวกับผลลัพธ์ทางหัวใจและหลอดเลือดจากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 โดย mAb มีข้อมูลชัดเจนแล้วว่าส่งผลลดความเสี่ยงทางหัวใจและหลอดเลือด ในขณะที่ inclisiran ยังไม่มีข้อมูลดังกล่าวในปัจจุบัน บทสรุปที่เกี่ยวกับความเหมือนและความแตกต่างของยาทั้ง 2 กลุ่ม แสดงไว้ในตารางที่ 2

บทสรุป

ยาที่มีฤทธิ์ต้าน PCSK9 จัดเป็นยาอีกกลุ่มหนึ่งที่มีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ในปัจจุบันทั้งยาในกลุ่ม mAb และ siRNA ได้รับการทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงผู้ที่มีความเสี่ยงทางหัวใจและหลอดเลือดสูง ในภาพรวม ยาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพในการลด LDL-C ลงได้ประมาณร้อยละ 50-60 โดยเป็นการลด LDL-C เพิ่มเติมสำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยา statin ในขนาดสูงมาก่อน นอกจากนี้ยายังมีความปลอดภัยค่อนข้างสูง โดยพบเพียงการเกิด injection-site reaction เนื่องจากความจำเป็นในการบริหารยาด้วยการฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนัง อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดที่สำคัญของยาด้าน PCSK9 กลุ่ม mAb และ siRNA คือ ราคายาที่ค่อนข้างสูง ทำให้ในปัจจุบันยังคงมีปัญหาด้านการเข้าถึงยา

ตารางที่ 2 ความเหมือนและความแตกต่างของยากกลุ่ม monoclonal antibodies และ small interfering RNA²⁸

	ความเหมือน	ความแตกต่าง
กลไกการออกฤทธิ์	ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ PCSK9 เพิ่ม LDLR บนผิวของเซลล์ตับ	- mAb ยับยั้งการจับของ PCSK9-LDLR นอกบริเวณนอกเซลล์ - siRNA ยับยั้งการสังเคราะห์ PCSK9 จึงลดระดับ PCSK9 ทั้งในและนอกเซลล์
ประสิทธิภาพในการลด LDL-C	ลดระดับ LDL-C ได้ใกล้เคียงกัน คือ ประมาณร้อยละ 50-60 จาก baseline	Evolocumab มีการรายงานตัวเลขของการลด LDL-C มากที่สุด คือ ประมาณร้อยละ 60
การบริหารยา	บริหารยาด้วยการฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนัง	- mAb ต้องฉีดยาทุก 2-4 สัปดาห์ - siRNA ต้องฉีดยาเข็มที่ 3 เดือน และจากนั้นฉีดทุก 6 เดือน
ราคา	ยามีราคาแพง มีปัญหาในการเข้าถึงยา	-
ผลการศึกษาที่แสดงประโยชน์ทางหัวใจและหลอดเลือด	-	- mAb ทำการศึกษาทางคลินิกเสร็จสิ้นแล้วในปัจจุบัน - siRNA การศึกษาทางคลินิกยังอยู่กระบวนการวิจัย

เอกสารอ้างอิง

- Jeon H, Blacklow SC. Structure and physiologic function of the low-density lipoprotein receptor. Annu Rev Biochem. 2005; 74:535-62.
- Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009; 29(4):431-8.
- Coppinger C, Movahed MR, Azemawah V, Peyton L, Gregory J, Hashemzadeh M. A comprehensive review of PCSK9 inhibitors. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2022; 27:10742484221100107.
- Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(7):2537-43.
- Farnier M. PCSK9: From discovery to therapeutic applications. Arch Cardiovasc Dis. 2014; 107(1):58-66.
- Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, Hovingh GK. The PCSK9 decade. J Lipid Res. 2012; 53(12):2515-24.
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med. 2006; 354(12):1264-72.
- Ferri N, Ruscica M, Lupo MG, Vicenzi M, Sirtori CR, Corsini A. Pharmacological rationale for the very early treatment of acute coronary syndrome with monoclonal antibodies anti-PCSK9. Pharmacol Res. 2022; 184: 106439.
- Nicholls SJ, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Kataoka Y, Puri R, et al. Assessing the impact of PCSK9 inhibition on coronary plaque phenotype with optical coherence tomography: rationale and design of the randomized, placebo-controlled HUYGENS study. Cardiovasc Diagn Ther. 2021;11(1):120-9.

10. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Häner JD, Lonborg J, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: the PACMAN-AMI randomized clinical trial. *JAMA*. 2022; 327(18):1771-81.
11. Kasichayanula S, Grover A, Emery MG, Gibbs MA, Somaratne R, Wasserman SM, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of evolocumab, a PCSK9 inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2018; 57(7):769-79.
12. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Rogers WJ, Somaratne R, Huang F, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *The Lancet*. 2012; 380(9858):2007-17.
13. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(18):1713-22.
14. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, Atar D, Keech A, Kuder JF, et al. Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation*. 2022; 146(15):1109-19.
15. Roth EM, McKenney JM. ODYSSEY MONO: effect of alirocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks. *Future Cardiol*. 2015; 11(1):27-37.
16. Roth EM, Moriarty PM, Bergeron J, Langslet G, Manvelian G, Zhao J, et al. A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I. *Atherosclerosis*. 2016; 254:254-62.
17. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of Alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489-99.
18. Manniello M, Pisano M. Alirocumab (praluent): first in the new class of PCSK9 inhibitors. *Pharmacol Ther*. 2016; 41(1):28-53.
19. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379(22):2097-107.
20. Roth EM, Goldberg AC, Catapano AL, Torri A, Yancopoulos GD, Stahl N, et al. Antidrug antibodies in patients treated with alirocumab. *N Engl J Med*. 2017; 376(16):1589-90.
21. Nishikido T, Ray KK. Inclisiran for the treatment of dyslipidemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018; 27(3):287-94.
22. Merčep I, Friščić N, Strikić D, Reiner Ž. Advantages and disadvantages of Inclisiran: a small interfering ribonucleic acid molecule targeting PCSK9-a narrative review. *Cardiovasc Ther*. 2022; 2022:8129513.
23. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2017; 376(15):1430-40.
24. Lamb YN. Inclisiran: first approval. *Drugs*. 2021; 81(3): 389-95.
25. ClinicalTrials.gov. A randomized trial assessing the effects of inclisiran on clinical outcomes among people with cardiovascular disease (ORION-4) 2022 [updated September 16, 2022]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234>.
26. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020; 382(16):1507-19.
27. Cupido AJ, Kastelein JJP. Inclisiran for the treatment of hypercholesterolaemia: implications and unanswered questions from the ORION trials. *Cardiovasc Res*. 2020; 116(11):e136-e9.
28. Arnold N, Koenig W. PCSK9 inhibitor wars: how does inclisiran fit in with current monoclonal antibody inhibitor therapy? considerations for patient selection. *Curr Cardiol Rep*. 2022; 24(11):1657-67.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-028-08-2566

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 24 สิงหาคม 2566

วันที่หมดอายุ: 23 สิงหาคม 2567

การกำหนดขนาดยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยวิกฤต ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง

Antimicrobial dosing in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy

วิรัช ไชยจามร

B.Sc. (Pharmacy), BCP, FACP, General residency in Pharmacotherapy

Specialized residency in Nephrology Pharmacotherapy

Specialized fellowship in Nephrology Pharmacotherapy

Critical Care/Nephrology Fellowship

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ธนิยา เจริญเสรีรัตน์

B.Sc. (Pharmacy), BCP, General residency in Pharmacotherapy

Specialized residency in Critical Care Pharmacotherapy

Specialized fellowship in Critical Care Pharmacotherapy

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

บทคัดย่อ

การกำหนดขนาดยาต้านจุลชีพมีความสำคัญอย่างมากในกระบวนการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ การกำหนดขนาดยาต้านจุลชีพมีความจำเป็นต้องอาศัยความรู้ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ เพื่อให้ถึงเป้าหมายการรักษาตามกลุ่มยาต้านจุลชีพแต่ละชนิด อย่างไรก็ตามผู้ป่วยวิกฤตโดยเฉพาะที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน มีการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ เช่น การเพิ่มขึ้นของปริมาตรการกระจายยา และส่งผลถึงการเข้าเป้าหมายการรักษาทางเภสัชพลศาสตร์ นอกจากนั้นเมื่อการทำงานของไตลดลงอย่างมากจะเริ่มมีการพิจารณาการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเลือกใช้การบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยวิกฤต ดังนั้นการเข้าใจปัจจัยที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องมีส่วนสำคัญอย่างยิ่งในการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ และลดโอกาสการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านจุลชีพที่เลือกใช้ รวมทั้งการป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยาต่อไปได้

คำสำคัญ : ยาต้านจุลชีพ, เภสัชจลนศาสตร์, ผู้ป่วยวิกฤต, การบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง

สารคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ISSN 2286-6272

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถ ดังนี้

1. เข้าใจปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง
2. ประยุกต์ความรู้ทางด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์มาใช้ในการกำหนดขนาดยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง

บทนำ

ผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันมีการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญ คือการเพิ่มขึ้นของปริมาตรการกระจายของยา (volume of distribution) ร่วมกับการทำงานของไตที่ลดลงอย่างมาก และเมื่อการทำงานของไตลดลงจนเริ่มมีการสะสมของน้ำและของเสีย อาจมีการพิจารณาการเลือกใช้การบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy, RRT) ในรูปแบบต่าง ๆ โดยทั่วไปในผู้ป่วยวิกฤตจะมีการเลือกใช้การบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy, CRRT) เนื่องจากส่งผลกระทบต่อสมดุลของระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic) ของผู้ป่วยน้อยกว่ากระบวนการบำบัดทดแทนไตวิธีอื่น¹

จากปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ส่งผลต่อความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพ โดยเฉพาะยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี และยังส่งผลกระทบต่อ การเข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์ที่สะท้อนถึงความสามารถในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพแต่ละชนิด ในบทความนี้มีวัตถุประสงค์ในการทบทวนข้อมูลและปัจจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง รวมถึงการนำปัจจัยต่าง ๆ มาประยุกต์ใช้เพื่อกำหนดขนาดยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับ การบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน

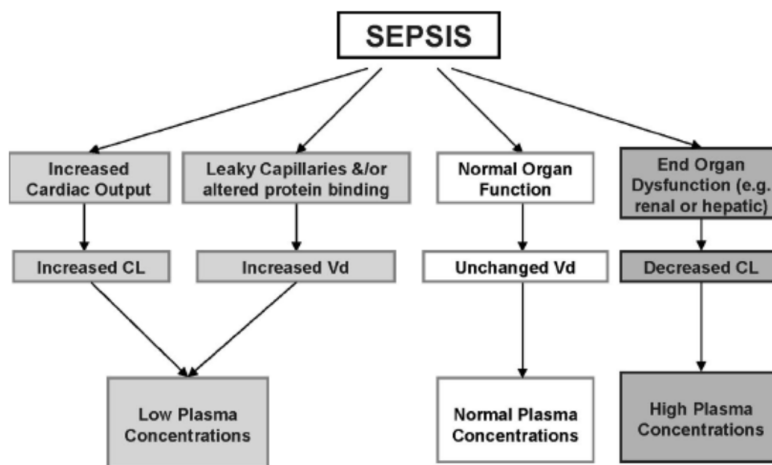
สาเหตุหลักของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคติดเชื้อ คือภาวะ sepsis โดยเฉพาะในผู้ป่วยวิกฤต การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยภาวะ sepsis ได้แก่ ปริมาตรการกระจายของยาด้านจุลชีพที่ละลายน้ำได้ดีเพิ่มสูงขึ้น จากการรั่วของสารน้ำในหลอดเลือดไปยัง extracellular มากขึ้น การจับกับโปรตีนที่เปลี่ยนแปลงไป และ systemic clearance ลดลงจากภาวะตับหรือไตวาย^{2,3}

การตอบสนองต่อการอักเสบที่เกิดขึ้นในภาวะ sepsis ในช่วงแรก ร่างกายมีการปรับตัวโดยการเพิ่มขึ้นของ cardiac output และเกิดการรั่วของสารน้ำผ่านหลอดเลือดจากการเพิ่มขึ้นของ capillary permeability, interstitial edema การรักษาด้วยสารน้ำปริมาณมากในภาวะ sepsis และ septic shock และเกิด third space ค่า creatinine clearance และ drug clearance รวมถึงปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution) ในช่วงนี้จะเพิ่มขึ้นตามลำดับ ส่งผลให้ระดับยาในเลือดในช่วงนี้ลดลง^{2,4}

ขณะที่ภาวะ sepsis ในช่วงหลังที่เป็นผลมาจากการไม่สามารถควบคุมภาวะ sepsis ที่เกิดขึ้นได้ จะเกิดภาวะตับหรือไตวายจากการขาดเลือดไปเลี้ยงยังอวัยวะต่าง ๆ และส่งผลทำให้การทำงานของอวัยวะบกพร่อง เช่นภาวะตับวายหรือไตวาย ทำให้ค่า clearance ลดลง นอกจากนั้น การที่เลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อลดลงจากภาวะ sepsis อาจทำให้ปริมาตรการกระจายยาลดลงและส่งผลให้มีการสะสมของระดับยาในเลือด^{2,4} โดยสามารถสรุปผลของภาวะ sepsis ต่อเภสัชจลนศาสตร์ได้ดังรูปที่ 1⁴ และตัวอย่างยาที่มีความสามารถในการละลายน้ำและไขมันของยาด้านจุลชีพต่อ

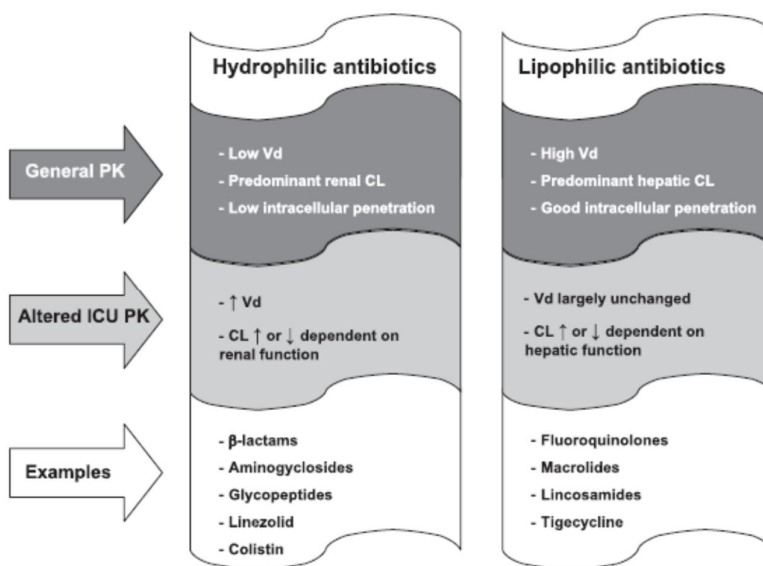
เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยในหอผู้ป่วยทั่วไปกับผู้ป่วยวิกฤต และผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ จะเห็นได้ว่ายาที่มีความสามารถในการละลายน้ำ จะได้รับผลกระทบ

จากการเปลี่ยนแปลงค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยวิกฤต โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากการเพิ่มขึ้นของปริมาตรการกระจายยา ดังแสดงในรูปที่ 2⁴



รูปที่ 1 ผลของภาวะ sepsis ต่อเภสัชจลนศาสตร์⁴

CL=clearance; Vd=volume of distribution



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการละลายน้ำและไขมันของยาต้านจุลชีพต่อเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยในหอผู้ป่วยทั่วไปกับผู้ป่วยวิกฤต⁴

Vd=volume of distribution; CL=clearance; ICU=intensive care unit; PK=pharmacokinetics

นอกจากนั้นในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน ยังมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของไตและ systemic clearance ได้แก่การลดลงของเลือดไปเลี้ยงไตจากภาวะ shock-liver การใช้ยาขับหลอดเลือดและ/หรือ ภาวะ sepsis ที่ยังไม่สามารถควบคุมได้ โรคตับแข็ง หรือการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาจากการใช้ยากลุ่ม CYP inhibitors หรือ inducers เป็นต้น²

สำหรับการกำหนดขนาดยาเริ่มต้น (loading dose) ขึ้นอยู่กับปริมาตรการกระจายตัวของยา โดยไม่ต้องคำนึงการทำงานของไต และหากผู้ป่วยเกิดภาวะ ascites หรือบวมที่อาจพบได้ในกลุ่มผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันจากภาวะ sepsis ผู้ป่วยอาจมีความจำเป็นที่ต้องได้รับยาในขนาดที่สูงขึ้น เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของปริมาตรการกระจายยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่มีความสามารถในการละลายน้ำได้ดี ดังที่กล่าวไว้แล้วข้างต้น ขณะที่ผู้ป่วยภาวะ dehydration อาจต้องพิจารณาปรับลดขนาดยาเริ่มต้นลงโดยเฉพาะยาด้านจุลชีพที่ละลายน้ำได้ดี⁵

การกำจัดยาโดยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

โดยทั่วไปจุดมุ่งหมายของการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง คือการรักษาภาวะน้ำเกินและขจัด uremic toxin ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน สามารถแบ่งการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องตามเทคนิคต่าง ๆ² ดังนี้ continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH), continuous venovenous hemofiltration (CVWH), continuous arteriovenous hemodialysis (CAVHD), continuous venovenous hemodialysis (CVVHD), continuous arteriovenous hemodiafiltration (CAVHDF) และ continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) ในแต่ละเทคนิคจะมีหลักการการทำงานที่แตกต่างกัน ส่งผลให้การขจัดยาออกจากร่างกายมีความแตกต่างกัน โดยการ

กำหนดขนาดยาด้านจุลชีพในผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่จะใช้ขนาดยาที่แนะนำจากแหล่งข้อมูลตติยภูมิ อย่างไรก็ตามก่อนที่จะนำขนาดยาที่แนะนำจากแหล่งข้อมูลต่าง ๆ มาใช้ในการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะต้องคำนึงถึงปัจจัยอื่น ๆ ร่วมด้วยเสมอ เช่น สภาวะและขนาดตัวผู้ป่วย ความรุนแรงและบริเวณที่ติดเชื้อ เทคนิค และคำสั่งของการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องร่วมด้วยเสมอ นอกจากนี้จากข้อมูลในปัจจุบันยังไม่พบว่ามีวิธีการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องใดที่เป็นวิธีที่ดีที่สุด ดังนั้นจึงมีความแตกต่างกันในการเลือกใช้วิธีการบำบัดทดแทนไตในแต่ละสถานพยาบาล⁶ และในบทความนี้ได้อธิบายเฉพาะหลักการกำจัดยา โดยการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องด้วยวิธี CVWH เท่านั้น เพื่อเป็นตัวอย่างประกอบความเข้าใจของหลักการในการกำจัดยาด้วยกระบวนการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง โดยที่ความสำคัญของการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้อยู่ที่การคำนวณ clearance ของกระบวนการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง ซึ่งตัวกำหนด clearance อยู่ที่ filtration rate (Q_f) ในกระบวนการ CVWH หรือ dialysate flow rate (Q_d) ในกระบวนการ CVVHD และผลรวมของทั้ง filtration rate และ dialysate flow rate ในกระบวนการ CVVHDF

การบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องด้วยวิธี CVWH

การบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องด้วยวิธี CVWH นั้น⁷ อาศัยกลไกการพา (convection) ที่อาศัยแรงดันจากน้ำ (pressure gradient) ขับเคลื่อนสารผ่านตัวกรอง (hemofilter) เป็นกลไกหลักในการขจัดของเสียรวมถึงยาด้านจุลชีพที่ผู้ป่วยได้รับโดยไม่ขึ้นอยู่กับน้ำหนักโมเลกุล (molecular weight) ที่ไม่เกินขนาดรูของตัวกรอง⁸ ความสามารถของยาในการผ่านตัวกรองจากกลไกการพาเรียกว่า sieving coefficient (SC) โดยคำนวณได้จากระดับยาใน filtrate (filtrate concentration, C_f) และระดับยาในเลือด (plasma concentration, C_p) หรือ area under the curve ระหว่าง filtrate (AUC_f) และ plasma (AUC_p) ดังสมการที่ 1

$$SC = C_f / C_p = AUC_f / AUC_p \text{ สมการที่ 1}$$

ในทางปฏิบัติสามารถคำนวณค่า SC ได้จากค่าความสามารถในการจับกับโปรตีนในเลือดของยา (protein binding, PB) ดังสมการที่ 2

$$SC = (1-PB) \text{ สมการที่ 2}$$

อย่างไรก็ตามค่า PB อาจมีการเปลี่ยนแปลงขึ้นกับสถานะของผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยวิกฤต ผู้เชี่ยวชาญบางท่านจึงไม่แนะนำการคำนวณ SC เพื่อพิจารณาขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

สำหรับการชดเชยจากวิธี CWH ชนิด postdilution ($CL_{CWH, post}$) หรือกระบวนการที่มีการเติมน้ำในระบบหลังจากที่เลือดผ่านตัวกรอง ดังนั้นน้ำที่เติมในระบบการบำบัดทดแทนไตนี้จะไม่ส่งผลกระทบต่อผลการกำจัดยา และสามารถคำนวณจากค่า filtration rate (Q_f) และค่า SC ดังสมการที่ 3

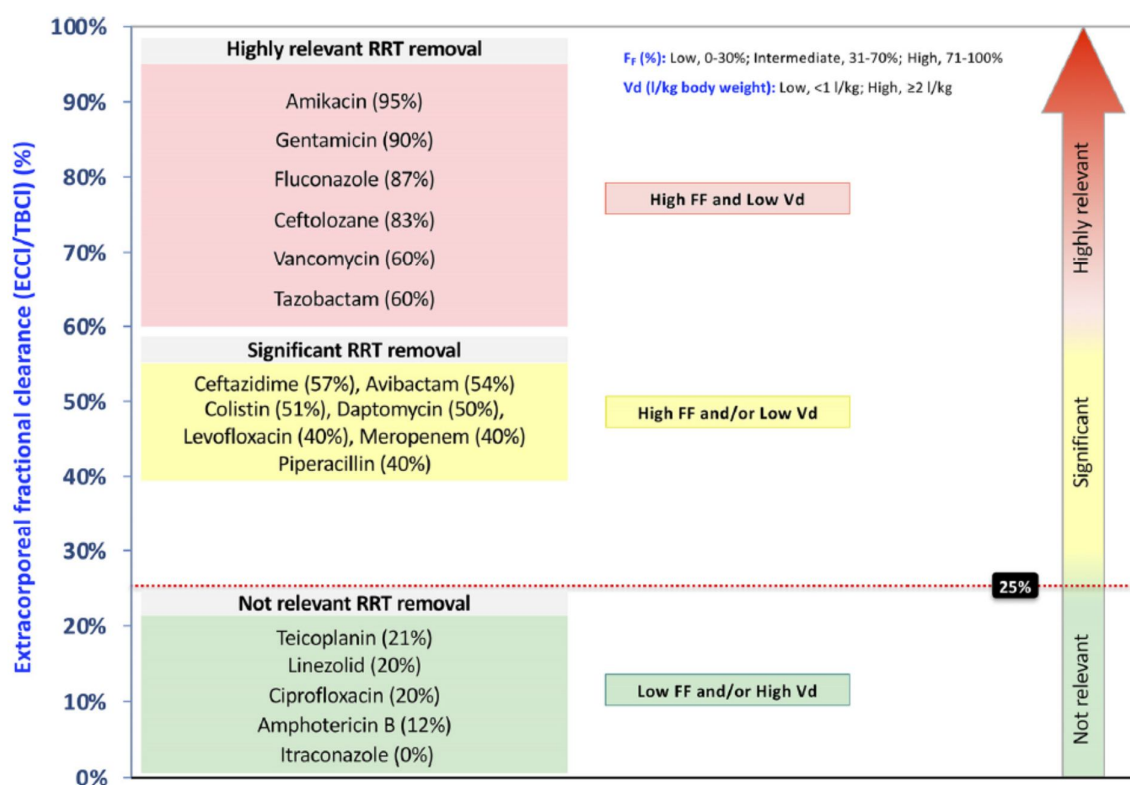
$$CL_{CWH, post} = SC \times Q_f \text{ สมการที่ 3}$$

ขณะที่ CWH ชนิด predilution ($CL_{CWH, pre}$) ชดเชย

ได้ต่ำกว่าวิธีแรก เนื่องจากการเติมน้ำในระบบก่อนที่เลือดเข้าสู่ตัวกรอง ทำให้ความเข้มข้นของเลือดก่อนเข้าสู่ตัวกรองลดลง การชดเชยด้วยวิธีนี้สามารถคำนวณโดยอาศัย correction factor จาก blood flow (Q_b) และ predilution substitution rate (Q_{spre}) ดังสมการที่ 4

$$CL_{CWH, pre} = SC \times Q_f \times (Q_b / (Q_b + Q_{spre})) \text{ สมการที่ 4}$$

จากหลักการการชดเชยจากกระบวนการการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง จะเห็นได้ว่ายาที่มีคุณสมบัติในการถูกขับออกจากการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง ได้แก่ ยาที่มีการจับกับโปรตีนในเลือดต่ำ มีปริมาตรการกระจายยต่ำ มีขนาดโมเลกุลเล็ก การละลายในน้ำดี โดยทั่วไปหากการชดเชยผ่านกระบวนการบำบัดทดแทนไตมากกว่าร้อยละ 25 เมื่อเทียบกับการขจัดยาทั้งหมด (total drug clearance) ยานั้นจำเป็นต้องทำการปรับขนาดยาระหว่างที่มีการบำบัดทดแทนไต⁹ ดังนั้นจึงสามารถจัดแบ่งยาที่ได้รับผลกระทบจากการบำบัดทดแทนไต ตามรูปที่ 3



รูปที่ 3 สัดส่วนของการชดเชยออกผ่านการบำบัดทดแทนไตเทียบกับการขจัดยาของร่างกายของยาด้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ แบ่งตามกลุ่มจากค่า free fraction ของการจับกับโปรตีนในเลือดและค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา⁹

ข้อควรพิจารณาของการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง

การศึกษาของ Seyler และคณะ พบว่าขนาดยา β -lactams ที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง ร่วมกับมีการติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* มีระดับยาไม่เพียงพอต่อการออกฤทธิ์ทางเภสัชพลศาสตร์ ใน 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา¹⁰ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Roberts และคณะ ได้ทำการศึกษาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการฟอกเลือดแบบต่อเนื่อง จำนวน 40 ราย พบว่า มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 60 เท่านั้นที่มีระดับยาในเลือดได้ตามเป้าหมาย ซึ่งการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่เกิดขึ้นนี้อาจส่งผลลดประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อได้¹¹

นอกจากนั้น Abdulla และคณะ ได้ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม β -lactams เพื่อหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเข้าถึงเป้าหมายในการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ พบว่าจากจำนวนผู้ป่วยวิกฤต 147 ราย สามารถเข้าถึงเป้าหมายการรักษาเพียงร้อยละ 63.3 เมื่อใช้เป้าหมายการมีระดับยาในรูปอิสระมากกว่าค่าระดับยาค่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ หรือ minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoint ตลอดช่วงเวลาการรักษา ร้อยละ 100 และเมื่อใช้เป้าหมายที่สูงขึ้น กล่าวคือ การมีระดับยาในรูปอิสระมากกว่า 4 เท่าของค่า MIC breakpoint ตลอดช่วงเวลาการรักษา ร้อยละ 100 พบว่ามีเพียงผู้ป่วยร้อยละ 36.7 ที่เข้าถึงเป้าหมายการรักษา รวมทั้งการศึกษานี้พบว่าเพศชาย ค่า estimated glomerular filtration rate ที่มากกว่า 90 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร และค่า body mass index (BMI) ที่สูง เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการไม่เข้าถึงเป้าหมายการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่การทำ CRRT และการมียูเรียในเลือดสูง กลับส่งผลเพิ่มการ

เข้าถึงเป้าหมายในการรักษาของยาในกลุ่ม β -lactams¹² อีกปัจจัยที่สำคัญในการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับ CRRT คือ การขจัดยาผ่านทางไต หรือ renal clearance เนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจไม่มี renal clearance (0 มิลลิลิตรต่อนาที) หรือในบางรายมีการฟื้นตัวของไตระหว่างการทำ CRRT ก็ส่งผลเพิ่มการขจัดยาออกจากร่างกายเพิ่มมากขึ้น เมื่อเทียบกับช่วงแรกที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน จะเห็นได้จากการศึกษาของ Burger และคณะ¹³ ที่ทำการศึกษา population pharmacokinetics ของยา meropenem ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะการทำงานของไตที่แตกต่างกันจนถึงได้รับการทำ CRRT พบว่าหากผู้ป่วยมีค่า creatinine clearance มากกว่า 90 มิลลิลิตรต่อนาที อาจต้องใช้ขนาดยา meropenem มากกว่า 6 กรัมต่อวัน ซึ่งสูงกว่าขนาดยาที่แนะนำต่อวันในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ¹⁴

ปัจจัยอื่นทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ต้องพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน ได้แก่ nonrenal clearance โดยพบว่าการลดลงของ nonrenal clearance ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีนัยสำคัญทางคลินิกมากกว่าผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันจากการศึกษาของ Tegeder และคณะ¹⁵ เป็นการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา imipenem ในผู้ป่วยวิกฤตจำนวน 12 ราย พบว่า nonrenal clearance ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันมีค่ามากกว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง โดยมีค่าเท่ากับ 91 มิลลิลิตรต่อนาที และ 50 มิลลิลิตรต่อนาทีตามลำดับ ในขณะที่ nonrenal clearance ของยา imipenem ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติมีค่าเท่ากับ 130 มิลลิลิตรต่อนาที แสดงให้เห็นว่าความต้องการขนาดยาในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันมีมากกว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง เนื่องจาก nonrenal clearance มีการเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันน้อยกว่าการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง นอกจากนั้นการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องพิจารณาถึงการทำงานของไตที่เหลืออยู่ (residual renal function) ของผู้ป่วยร่วมด้วย²

โดยสรุปปัจจัยที่อาจส่งผลเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องที่ควรพิจารณาในการกำหนดขนาดยา ได้แก่ การทำงานของไต ชนิดของการบำบัดทดแทนไต บริเวณและความรุนแรงของการติดเชื้อ น้ำหนักตัวของผู้ป่วย สถานะของระบบภูมิคุ้มกัน เภสัชจลนศาสตร์ และค่า MIC ของเชื้อร่วมด้วยเสมอ

จากสมการการคำนวณการจัดยาจากกระบวนการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องในข้างต้น จะเห็นได้ว่าการคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความยุ่งยากและซับซ้อน ดังนั้นการกำหนดขนาดยา และระยะห่างการให้ยาด้านจุลชีพในทางปฏิบัติ จึงบริหารยาตามคำแนะนำในแต่ละเทคนิคของการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องจากแหล่งข้อมูลตติยภูมิ รวมถึงต้องคำนึงถึงการเปลี่ยนแปลงทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยวิกฤตและผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันร่วมด้วยเสมอ ซึ่งได้แสดงตัวอย่างของคำแนะนำในตารางที่ 1

อย่างไรก็ตามในปัจจุบันมีการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์เภสัชพลศาสตร์ของยาด้านจุลชีพในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตเพิ่มมากขึ้น รวมทั้งมีบริหารยาและคำสั่งการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง (CRRT prescription) ในรูปแบบที่แตกต่างกัน เช่น บริหารยาแบบมาตรฐาน (0.5-1 ชั่วโมงของการหยดยา) และการหยดยาแบบยืดเวลาออก (3-4 ชั่วโมงของการหยดยา) นอกจากนั้นการใช้ effluent flow rate ที่แตกต่างกันยังส่งผลต่อ CRRT clearance ด้วย ดังนั้นควรทำการศึกษารายละเอียดของการศึกษาที่น่ามาใช้ในการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อให้มีความใกล้เคียงกัน และส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษาจากการใช้ยาด้านจุลชีพในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ตัวอย่างของการกำหนดขนาดยาตาม effluent flow rate ได้แสดงในตารางที่ 2

นอกจากการกำหนดขนาดยาดังวิธีที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ยังสามารถกำหนดขนาดยาจากการประมาณค่า creatinine clearance ที่เป็นผลจากกระบวนการทำ CRRT ในรูปแบบต่าง ๆ โดยมีผู้เชี่ยวชาญ⁸ เสนอวิธีการประมาณไว้ดังนี้

- ในกรณีที่กำหนดการทำ CRRT แบบ *low-volume* สามารถกำหนดขนาดยาโดยพิจารณาขนาดยาตามข้อแนะนำของยาแต่ละชนิดในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance เทียบเท่ากับ 10-25 มิลลิลิตรต่อนาที

- ในกรณีที่กำหนดการทำ CRRT แบบ *high-volume* สามารถปรับขนาดยาโดยพิจารณาขนาดยาตามข้อแนะนำของยาแต่ละชนิดในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance เทียบเท่ากับ 25-50 มิลลิลิตรต่อนาที

ขณะที่ในทางปฏิบัติมีการนำ effluent rate จากการกำหนดการรักษาด้วย CRRT มาประมาณค่า creatinine clearance เช่น ultrafiltration flow rate เท่ากับ 1500 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง แล้วนำค่านี้นมาปรับเป็นหน่วยของ มิลลิลิตรต่อนาที เพื่อประมาณค่า creatinine clearance (ในที่นี้เท่ากับ 25 มิลลิลิตรต่อนาที) แล้วพิจารณากำหนดขนาดยาตามข้อแนะนำของยาแต่ละชนิดที่ creatinine clearance ในระดับที่คำนวณได้ เป็นต้น ซึ่งวิธีนี้เป็น การประมาณค่า CRRT clearance เพียงอย่างเดียว โดยไม่ได้พิจารณาขนาดยาจากค่า total clearance ซึ่งเป็นผลรวมระหว่าง clearance ที่เกิดจากกระบวนการ CRRT และ clearance ที่เกิดจากร่างกายขจัดยาออก (endogenous clearance) และยังไม่ได้พิจารณาถึงพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีการเปลี่ยนแปลงจากการเกิดจากภาวะไตวายเฉียบพลัน เช่น volume of distribution ดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น ทำให้การกำหนดขนาดยาดังวิธีนี้อาจกำหนดขนาดยาที่ต่ำเกินไป

ตารางที่ 1 ขนาดยาเริ่มต้น และ maintenance dose ของยาด้านจุลชีพที่แนะนำตามเทคนิคการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง²

ยาด้านจุลชีพ	ขนาดยาเริ่มต้นสำหรับ CRRT	Maintenance dose สำหรับ CRRT		
		CVVH	CVVHD	CVVHDF
Acyclovir	-	5-10 mg/kg q 24 h	5-10 mg/kg q 12-24 h	5-10 mg/kg q 12-24 h
Amikacin	10 mg/kg	7.5 mg/kg q 24-48 h	7.5 mg/kg q 24-48 h	7.5 mg/kg q 24-48 h
Amphotericin B deoxycholate	-	0.5-1 mg/kg q 24 h	0.5-1 mg/kg q 24 h	0.5-1 mg/kg q 24 h
Liposomal amphotericin B	-	3-5 mg/kg q 24 h	3-5 mg/kg q 24 h	3-5 mg/kg q 24 h
Ampicillin	2 g	1-2 g q 8-12 h	1-2 g q 8 h	1-2 g q 6-8 h
Ampicillin/sulbactam	3 g	1.5-3 g q 8-12 h	1.5-3 g q 8 h	1.5-3 g q 6-8 h
Caspofungin	70 mg	50 mg q 24 h	50 mg q 24 h	50 mg q 24 h
Cefazolin	2 g	1-2 g q 12 h	1-2 g q 8 h หรือ 2 g q 12 h	1-2 g q 8 h หรือ 2 g q 12 h
Cefepime	2 g	1-2 g q 12 h	1-2 g q 8 h หรือ 2 g q 12 h	1-2 g q 8 h หรือ 2 g q 12 h
Cefotaxime	-	1-2 g q 8-12 h	1-2 g q 8 h	1-2 g q 6-8 h
Ceftazidime	2 g	1-2 g q 12 h	1-2 g q 8 h หรือ 2 g q 12 h	1-2 g q 8 h หรือ 2 g q 12 h
Ceftriaxone	2 g	1-2 g q 12-24 h	1-2 g q 12-24 h	1-2 g q 12-24 h
Ciprofloxacin	-	200-400 mg q 12-24 h	400 mg q 12-24 h	400 mg q 12 h
Colistin	-	2.5 mg/kg q 48 h	2.5 mg/kg q 48 h	2.5 mg/kg q 48 h
Fluconazole	400-800 mg	200-400 mg q 24 h	400-800 mg q 24 h	800 mg q 24 h
Gentamicin	2-3 mg/kg			
- Mild UTI หรือ synergy		1 mg/kg q 24-36 h (redoes when Cp < 1 mg/L)		
- Moderate-severe UTI		1-1.5 mg/kg q 24-36 h (redoes when Cp < 1.5-2 mg/L)		
- Systemic GNR infection		1.5-2.5 mg/kg q 24-48 h (redoes when Cp < 3-5 mg/L)		
Imipenem	1 g	500 mg q 8 h	500 mg q 6-8 h	500 mg q 6 h
Itraconazole	-	200 mg q 12 h x 4 then 200 mg q 24 h	200 mg q 12 h x 4 then 200 mg q 24 h	200 mg q 12 h x 4 then 200 mg q 24 h
Levofloxacin	500-750 mg	250 mg q 24 h	250-500 mg q 24 h	250-750 mg q 24 h
Linezolid	-	600 mg q 12 h	600 mg q 12 h	600 mg q 12 h
Meropenem	1 g	0.5-1 g q 12 h	0.5-1 g q 8-12 h	0.5-1 g q 8-12 h
Moxifloxacin	-	400 mg q 24 h	400 mg q 24 h	400 mg q 24 h
Penicillin G	4 MU	2 MU q 4-6 h	2-3 MU q 4-6 h	2-3 MU q 4-6 h
Piperacillin/tazobactam	-	2.25-3.375 q 6-8 h	2.25-3.375 q 6 h	3.375 q 6 h
Tigecycline	100 mg	50 mg q 12 h	50 mg q 12 h	50 mg q 12 h
TMP-SMX	-	2.5-7.5 mg/kg (TMP) q 12 h	2.5-7.5 mg/kg (TMP) q 12 h	2.5-7.5 mg/kg (TMP) q 12 h
Vancomycin	15-25 mg/kg	10-15 mg/kg q 24-48 h	10-15 mg/kg q 24 h	10-15 mg/kg q 12 h
Voriconazole	400 mg p.o. q 12 h x 2	200 mg p.o. q 12 h	200 mg p.o. q 12 h	200 mg p.o. q 12 h

CRRT=continuous renal replacement therapy; CVVH=continuous venovenous hemofiltration; CVVHD=continuous venovenous hemofiltration, CVVHDF=continuous venovenous hemodiafiltration; UTI=urinary tract infection; GNR=gram negative rod; Cp=peak concentration; TMP-SMX=trimethoprim และ sulfamethoxazole

ตารางที่ 2 ขนาดยาต้านจุลชีพที่แนะนำในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง แบ่งตาม effluent flow rate¹⁶

Drug	CVVH และ CVVHD		CVVHDF	
	1-2 L/h	3+ L/h	1-2 L/h	3+ L/h
Cefepime (0.5-hour inf)	1 g q 8 h (1L/h) 1 g q 8 h (2L/h)	1 g q 6 h	1 g q 8 h (1L/h) 1 g q 6 h (2L/h)	1 g q 6 h
Daptomycin	6-8 mg/kg q 24 h	8 mg/kg q 24 h	6-8 mg/kg q 24 h	8 mg/kg q 24 h
Meropenem (3-hour inf)	500 mg q 8 h	500 mg q 8 h	500 mg q 6-8 h	500 mg q 6-8 h
Piperacillin/tazobactam (4-hour inf)	3.375 mg q 8 h	3.375 g q 8 h	3.375 g q 8 h	4.5 g q 8 h
Vancomycin	Load 20-25 mg/kg + 500-750 mg q 12 h ร่วมกับการติดตาม ขนาดยาในเลือด	Load 20-25 mg/kg ร่วมกับการติดตาม ขนาดยาในเลือด	Load 20-25 mg/kg + 500-750 mg q 12 h ร่วมกับการติดตาม ขนาดยาในเลือด	Load 20-25 mg/kg ร่วมกับการติดตาม ขนาดยาในเลือด

CVVH=continuous venovenous hemofiltration; CVVHD=continuous venovenous hemofiltration, CVVHDF=continuous venovenous hemodiafiltration; inf=infusion

การประยุกต์ข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์มา กำหนดขนาดยาต้านจุลชีพ

เภสัชพลศาสตร์ของยาต้านจุลชีพสามารถอธิบายได้จากคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ¹⁷ โดยมีพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ที่ใช้อธิบายถึงความสามารถในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ ได้แก่ time-dependent bactericidal activity, concentration-dependent bactericidal activity และ post antibiotic effect

1. Time-dependent หรือ concentration-independent bactericidal activity หมายถึง ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาต้านจุลชีพที่ไม่ได้แปรผันตามความเข้มข้นของยาที่เชื้อแบคทีเรียสัมผัสเนื่องจากความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียจะถึงจุดอิ่มตัวที่ความเข้มข้นประมาณ 2-4 เท่าของ MIC ถ้าความเข้มข้นของยามากกว่า 2-4 เท่าของ MIC เชื้อแบคทีเรียจะไม่ถูกฆ่าด้วยอัตราเร็วหรือปริมาณที่มากขึ้น ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาในกลุ่มนี้จะขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่แบคทีเรียสัมผัสกับยา ณ ความเข้มข้นของยาที่สูงกว่าค่า MIC ตัวอย่างยาต้านจุลชีพที่มี

คุณสมบัติดังกล่าวได้แก่ ยาในกลุ่ม β -lactams, macrolide (ยกเว้น azithromycin), glycopeptides (เช่น vancomycin), clindamycin เป็นต้น

2. Concentration-dependent bactericidal activity หมายถึง ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาต้านจุลชีพที่แปรผันตามความเข้มข้นของยาที่สัมผัสกับเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งหมายความว่าความเข้มข้นของยาที่สูงกว่า MIC มากเท่าไร จะยิ่งทำให้เชื้อแบคทีเรียถูกฆ่าด้วยอัตราเร็วที่เร็วยิ่งขึ้นและในปริมาณที่มากขึ้น ตัวอย่างยาต้านจุลชีพที่มีรายงานว่ามีความสัมพันธ์ดังกล่าว ได้แก่ ยาในกลุ่ม aminoglycosides, fluoroquinolones และ metronidazole

3. Post-antibiotic effect (PAE) หมายถึง ความสามารถของยาต้านจุลชีพในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียภายหลังจากที่เชื้อแบคทีเรียสัมผัสกับยาในระดับความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้อยู่ระยะหนึ่ง และเมื่อความเข้มข้นของยาลดลงจนต่ำมากหรือไม่มียาเหลืออยู่อีก แต่เชื้อแบคทีเรียยังคงถูกยับยั้งต่อไปอีกระยะหนึ่ง ระยะเวลาดังกล่าวเรียกว่า PAE โดยทั่วไปแล้วยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง

แบคทีเรียโดยกลไกการยับยั้งการสร้าง DNA หรือโปรตีน เช่น ยากลุ่ม aminoglycoside หรือ fluoroquinolone มักจะมี PAE ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบค่อนข้างยาว ส่วนยาต้านจุลชีพที่มีการออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ เช่น ยากลุ่ม β -lactams (ยกเว้นยากลุ่ม carbapenem) มักจะไม่มี PAE ต่อเชื้อแกรมลบ แต่จะมี PAE ต่อเชื้อ *Staphylococci* ซึ่งเป็นเชื้อแกรมบวก

ผลจากการศึกษาทั้งในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง พบความสัมพันธ์ระหว่างค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์กับประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาต้านจุลชีพ โดยพบว่า ค่า $\%T > MIC$ หรือเวลาที่ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงกว่าค่า MIC เป็นค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ดีที่สุดในการทำนายผลของการฆ่าเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบของยากลุ่ม β -lactams ข้อมูลในสัตว์ทดลองที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ในเลือดต่ำแสดงให้เห็นว่าในกรณีเลือกใช้ยาที่ไม่มี PAE หรือมี PAE สั้นมากต่อเชื้อแบคทีเรียเพื่อให้ผลในการรักษาที่ติดนั้นต้องการ $\%T > MIC$ ประมาณร้อยละ 90-100 ของระยะห่างของการให้ยา และในกรณีที่เลือกใช้ยาที่มี PAE ค่อนข้างยาวต่อเชื้อแบคทีเรียควรมีค่า $\%T > MIC$ ประมาณร้อยละ 50-60 ของระยะห่างของการ

ให้ยา ขณะที่ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองที่มีภูมิคุ้มกันปกติพบว่า ยาในกลุ่ม penicillin, cephalosporin และ carbapenem จะมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ดีที่สุด เมื่อค่า $\%T > MIC$ ของยา ประมาณร้อยละ 25-43, 25-40, และ 20 ของระยะห่างของการให้ยาตามลำดับ

สำหรับยาในกลุ่ม fluoroquinolone พบว่าทั้งสัดส่วนค่าพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ต่อค่า MIC (AUC/MIC) และสัดส่วนค่าเข้มข้นของยาสูงสุด (maximum concentration, C_{max}) ต่อค่า MIC (C_{max}/MIC) มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ โดย C_{max}/MIC ที่สัมพันธ์กับการกำจัดเชื้อที่ดีควรมีค่าประมาณ 10-12 และยังพบว่า C_{max}/MIC ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 8-10 สามารถลดการดื้อยา fluoroquinolones ของเชื้อแบคทีเรียระหว่างการรักษาได้

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า AUC/MIC และ $\%T > MIC$ มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของยากลุ่ม aminoglycosides ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในมนุษย์พบว่า C_{max}/MIC ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 8-10 สามารถลดการดื้อยา aminoglycosides ระหว่างการรักษาได้⁷

จากความรู้เรื่องเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์สามารถแบ่งยาต้านจุลชีพออกได้เป็น 3 กลุ่ม⁴ ดังแสดงในรูปที่ 4

Antibiotics	β -lactams Carbapenems Linezolid Erythromycin Clarithromycin Lincosamides	Aminoglycosides Metronidazole Fluoroquinolones Telithromycin Daptomycin Quinupristin/dalfopristin	Fluoroquinolones Aminoglycosides Azithromycin Tetracyclines Glycopeptides Tigecycline Quinupristin/dalfopristin Linezolid
PD kill characteristics	Time-dependent	Concentration-dependent	Concentration-dependent with time-dependence
Optimal PD parameter	$T > MIC$	$C_{max}:MIC$	$AUC_{0-24}:MIC$

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

รูปที่ 4 แสดงรูปแบบการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพและค่าพารามิเตอร์ทาง PK/PD⁴

จากคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพที่กล่าวไปข้างต้น เมื่อพิจารณาความสามารถในการกำจัดยาของการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง สามารถสรุปวิธีการบริหารยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องได้ดังนี้ สำหรับยาที่มีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อแบบ concentration-dependent ควรได้รับขนาดยา loading (loading dose) ตามด้วยบริหารยาแบบมาตรฐาน (0.5-1 ชั่วโมงของการหยุดยา) จะทำให้เข้าถึงเป้าหมายการรักษาทั้งทางด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์มากที่สุด ขณะที่ยาที่มีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อแบบ time-dependent ควรได้รับขนาดยา loading dose และตามด้วยการบริหารยาแบบต่อเนื่อง (continuous infusion) หรือการหยุดยาแบบยืดเวลาออก (3-4 ชั่วโมงของการหยุดยา) จึงจะมีโอกาสมากที่สุดในการเข้าถึงเป้าหมายการรักษาทั้งทางด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ และกลุ่มยาที่มีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อแบบ concentration ร่วมกับ time-dependent ควรได้รับขนาดยา loading dose และตามด้วยการบริหารยาแบบต่อเนื่องเพื่อให้เข้าถึงเป้าหมายการรักษาทั้งทางด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ดีที่สุด¹⁸

อย่างไรก็ตามคำแนะนำเหล่านี้เป็นเพียงคำแนะนำทั่วไปโดยพิจารณาจากสองปัจจัยหลัก ได้แก่ คุณสมบัติในการฆ่าเชื้อ และลักษณะของการกำจัดยาต้านจุลชีพผ่านการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง เพื่อหวังให้เกิดการเข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์เป็นหลัก การตรวจติดตามระดับยาในเลือดยังคงเป็นวิธีการที่ดีที่สุดในการกำหนดขนาดยา รวมถึงวิธีการบริหารยา ดังนั้นหากสามารถทำการติดตามระดับยาในเลือดได้ วิธีการบริหารยาอาจมีความแตกต่างจากคำแนะนำข้างต้นในผู้ป่วยแต่ละรายได้¹⁸

บทสรุป

ผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง มีการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ซับซ้อนและมีการเปลี่ยนแปลงในช่วงเวลาต่าง ๆ ที่แตกต่างกัน และส่งผลต่อ

การเข้าถึงเภสัชพลศาสตร์ของยาต้านจุลชีพ ดังนั้นการกำหนดหรือปรับขนาดยา หรือกำหนดรูปแบบในการบริหารยาของผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องให้เหมาะสมจึงเป็นส่วนสำคัญส่วนหนึ่งในการรักษาให้ได้มีประสิทธิภาพ ลดโอกาสการเสียชีวิต และป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านจุลชีพ รวมถึงการป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยาได้

เอกสารอ้างอิง

1. Cotta MO, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiva* 2015; 39(9):563-72.
2. 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.
3. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: A review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(10):1009-34.
4. Roberts J, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patients. *Crit Care Med* 2009; 37(3):840-51.
5. 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.
6. Jamal JA, Economou CJP, Lipman J, Roberts JA. Improving antibiotic dosing in special situations in the ICU: burns, renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18:460-71.
7. วรจกมล พิชัยวงศ์. การฟอกเลือดแบบต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy-CRRT). ใน สมชาย เอี่ยมอ่อง, เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์, เกรียง ตั้งสง่า, เกลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์, บรรณาธิการ. กรุงเทพฯ: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น; 2550: หน้า 765-813.

8. Schetz M. Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13:645-51.
9. Pistolesi V, Morabito S, Di Mario F, Regolisti G, Cantarelli C, Fiaccadori E. A guide to understanding antimicrobial drug dosing in critically ill patients on renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63(8):e00583-19.
10. Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De Backer D, Macours P, Vincent JL, et al. Recommended beta-lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2011; 15(3):R137.
11. Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, Liu X, Nair P, Cole L, et al. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med*. 2012; 40(5):1523-8.
12. Abdulla A, Dijkstra A, Hunfeld NGM, Endeman H, Bahmany S, Ewoldt TMJ, Muller AE, van Gelder T, Gommers D, Koch BCP. Failure of target attainment of beta-lactam antibiotics in critically ill patients and associated risk factors: a two-center prospective study (EXPAT). *Crit Care*. 2020; 24(1):558.
13. Burger R, Guidi M, Calpini V, Lamothe F, Decosterd L, Robatel C, Buclin T, Csajka C, Marchetti O. Effect of renal clearance and continuous renal replacement therapy on appropriateness of recommended meropenem dosing regimens in critically ill patients with susceptible life-threatening infections. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(12):3413-22.
14. Merrem. Package insert. Pfizer Injectable Inc; 2019.
15. 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.
16. Hoff BM, Maker JH, Dager WE, Heintz BH. Antibiotic dosing for critically ill adult patients receiving intermittent hemodialysis, prolonged intermittent renal replacement therapy, and continuous renal replacement therapy: An Update. *Ann Pharmacother*. 2020; 54(1):43-55.
17. สุทธิพร ภัทรชยากุล. Application of pharmacokinetic and pharmacodynamic principles in rational antimicrobial use. ใน สุวัฒนา จุฬารัตนพล, เนติ สุขสมบูรณ์ บรรณาธิการ. *Advances in pharmaceutical care and pharmacotherapeutics*. กรุงเทพฯ: สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2546: หน้า 79-90.
18. Jang SM, Lewis SJ, Mueller BA. Harmonizing antibiotic regimens with renal replacement therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18(9):887-95.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-032-09-2566

จำนวน 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 26 กันยายน 2566

วันที่หมดอายุ: 25 กันยายน 2567

Pharmacologic management of painful diabetic peripheral neuropathy

พงศธร มีสวัสดิ์สม

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

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

Diabetic neuropathy เป็นภาวะแทรกซ้อนต่อหลอดเลือดขนาดเล็กที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคเบาหวาน เกิดจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูงมีผลเปลี่ยนแปลงกระบวนการทางชีวเคมีของเส้นประสาทส่วนปลายและหลอดเลือดที่ไปเลี้ยง ส่งผลกระทบต่อระบบประสาทรับความรู้สึก ระบบประสาทสั่งการ และระบบประสาทอัตโนมัติ โดยผลกระทบต่อระบบประสาทรับความรู้สึกมีได้ทั้งแบบที่ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกลดลง หรือรู้สึกเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะทำให้ปวดแบบ neuropathic pain ซึ่งนิยมเรียกเป็น painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN) การรักษา PDPN ทำได้โดยการควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ และการให้ยา สำหรับการรักษาด้วยยาในปัจจุบันเป็นการรักษาตามอาการ ยังไม่มียาใดที่มีผลแก้ไขพยาธิสภาพที่เปลี่ยนแปลงจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ยาที่มีหลักฐานทางวิชาการจำนวนมากและแนะนำให้ใช้ ได้แก่ tricyclic antidepressants (TCAs), gabapentinoids, serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) ส่วนยาอื่น ๆ ที่อาจใช้ร่วม ได้แก่ tramadol, sodium channel blockers, topical capsaicin, vitamin B และ α -lipoic acid รวมถึง cannabinoids ที่ใช้ทางการแพทย์ที่อาจใช้เมื่อการรักษาอื่นไม่ได้ผล ยากลุ่มนี้มีข้อพิจารณาการใช้และข้อควรระวังแตกต่างกัน โดยเฉพาะการเลือกใช้ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติร่วมด้วย

คำสำคัญ

Diabetic neuropathy, neuropathic pain, tricyclic antidepressants (TCAs), gabapentinoids, serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), tramadol, sodium channel blockers, topical capsaicin, vitamin B, α -lipoic acid, medical cannabinoids

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านทราบประเด็น ดังนี้

1. อธิบายลักษณะอาการของ diabetic neuropathy ในภาพรวมได้
2. อธิบายหลักการรักษาและหลักการใช้ยารักษา painful diabetic neuropathy ได้
3. อธิบายข้อพิจารณาการใช้และข้อควรระวังของยาที่สำคัญที่ใช้ในการ painful diabetic neuropathy ได้

บทนำ

Diabetic neuropathy เป็นภาวะแทรกซ้อนต่อหลอดเลือดขนาดเล็กที่เกิดจากโรคเบาหวานที่พบได้บ่อยที่สุด โดยผู้ป่วยอาจมีอาการแสดงทางคลินิกหลากหลายตามตำแหน่งของเส้นประสาทที่ทำงานผิดปกติไป ส่วนใหญ่พบความผิดปกติของปลายเส้นประสาทที่ยาวที่สุดก่อนเรียกเป็น length-dependent neuropathy ซึ่งแสดงอาการได้ทั้งระบบประสาทสั่งการ ระบบประสาทรับความรู้สึก และระบบประสาทอัตโนมัติ โดยลักษณะอาการแบ่งได้ดังตารางที่ 1¹ ที่พบมาก คือ symmetrical length-dependent sensory motor neuropathy และ diabetic autonomic neuropathy

Symmetrical length-dependent sensory motor neuropathy หรือ distal symmetrical polyneuropathy (DSPN) พบได้บ่อยที่สุด ผู้ป่วยมักเริ่มมีอาการด้านการรับความรู้สึกนำมาก่อน อาการเหล่านี้มักเริ่มเกิดขึ้นที่เท้า เพราะเส้นประสาทที่มีความยาวทำงานผิดปกติก่อน ส่วนใหญ่อาการพอ ๆ กันทั้งข้างซ้ายและขวา มักกำเริบในช่วงกลางคืน โดยแบ่งเป็น 1) อาการด้านระบบประสาทสั่งการ ได้แก่ ankle reflex ลดลงหรือหายไป หากเป็นมากจะเกิดการเปลี่ยนแปลงของกล้ามเนื้อและรูปร่างของข้อ เนื่องจาก motor tone ที่ลดลงทำให้กล้ามเนื้อลีบและทำให้เกิดความผิดปกติของเท้า

เป็นโรคที่ส่งผลในผู้ป่วยปลายประสาทเสื่อม (หรือเรียกว่า Charcot arthropathy) 2) อาการด้านการรับความรู้สึกมีหลายแบบ¹ เช่น

- Sensory loss จากการตายของเส้นประสาท ได้แก่ ชา (numbness) หนา หนักรับความเจ็บปวดได้น้อยลง (hypoalgesia) สูญเสียความรู้สึกที่ปกป้องร่างกาย (loss of protective sensations; LOPS) เพิ่มความเสี่ยงของการได้รับอุบัติเหตุเป็นแผลเรื้อรังและเป็นเหตุให้ถูกตัดรยางค์ได้
- Sensory gain บางรายอาจเกิดเป็น painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN) คือ มีอาการปวดได้หลายรูปแบบ เช่น

- ความปวดที่เกิดขึ้นเองโดยไม่ต้องมีปัจจัยกระตุ้น เช่น ปวดแสบปวดร้อน (burning) ปวดเหมือนเข็มเล็ก ๆ ทิ่มแทง ชูซ่า คันเหมือนแมลงไต่ หรือไวต่อความรู้สึกสัมผัส อุณหภูมิมากผิดปกติ หรือการรับความรู้สึกสัมผัสผิดปกติที่ผู้ป่วยไม่พึงพอใจ (paresthesia) เช่น รู้สึกคันยุบยิบเหมือนแมลงไต่

- ปวดจากปัจจัยกระตุ้นที่ปกติไม่ได้ทำให้ปวด (allodynia) เช่น การสัมผัสกับเสื้อผ้า สัมผัสความเย็น

- ปวดมากเกินไปปกติจากปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้ปวดไม่มาก (hyperalgesia) เช่น ทดสอบด้วย pinprick test หรือ ปลายไม้จิ้มฟัน ซึ่งปกติผู้ป่วยควรปวดเล็กน้อย แต่ผู้ป่วยกลับปวดมาก

- Paroxysmal sharp shooting pain หรือ lancinating pain คือ ความปวดที่ทวีความรุนแรงขึ้นเป็นพัก ๆ เหมือนของแหลมแทง

ทั้ง sensory loss และ sensory gain สามารถเกิดได้ในบริเวณเดียวกัน แล้วแต่เซลล์ประสาทที่ไปเลี้ยงบริเวณนั้นว่าจะมีการเปลี่ยนแปลงแบบใด ดังนั้นผู้ป่วยแต่ละรายจึงอาจมีลักษณะอาการข้างต้นมากกว่า 1 แบบ เช่น เท้าชา แต่ก็ปวดแสบปวดร้อนไปด้วย

Diabetic autonomic neuropathy คือ ความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ อาจพบได้ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยเบาหวาน และพบร่วมกับเส้นประสาทเสื่อมผู้ป่วยมีอาการแสดงได้หลายแบบ เช่น

- Gastrointestinal autonomic neuropathy เช่น ท้องอืด คลื่นไส้ อาเจียน จาก gastroparesis ท้องผูก ท้องเสีย
- Cardiovascular autonomic neuropathy เช่น หัวใจเต้นเร็วในขณะพัก (>100 ครั้ง/นาที) หน้ามืด เป็นลม ความดันโลหิตต่ำชั่วคราวเมื่อลุกขึ้นยืน โดยผลสำคัญที่สุดและอาจเป็นเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตกะทันหันได้ คือ ช่วง QT ยาวนานขึ้นจนหัวใจเต้นผิดปกติ
- Bladder dysfunction เช่น ปัสสาวะคั่งจนอาจเป็นเหตุให้ผู้ป่วยติดเชื้อในกระเพาะปัสสาวะและไต และยังพบรูปแบบอื่น เช่น ถ่ายปัสสาวะกะปริบกะปรอย ถ่ายไม่สุด ต้องลูกลูมาปัสสาวะในตอนกลางคืน
- Sudomotor dysfunction เช่น เหงื่อออกมากหรือน้อยกว่าปกติ ในกรณีที่เหงื่อออกน้อยกว่าปกติจะทำให้ผิวแห้งและเพิ่มโอกาสให้เกิดแผลในบริเวณที่ได้รับการเสียดสี เช่น ที่เท้า
- Erectile dysfunction

ในบทความนี้จะกล่าวถึง PDPN เป็นหลัก เนื่องจากเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อย ส่งผลคุณภาพชีวิตผู้ป่วยและยามีบทบาทในการบรรเทาอาการปวดพอสสมควร

พยาธิสรีรวิทยาของ PDPN²⁻⁴

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) มีผลเปลี่ยนแปลงกระบวนการทางชีวเคมีของ glucose หลายประการ ดังสรุปในรูปที่ 1 กระบวนการที่สำคัญได้แก่ มีการสร้าง reactive oxygen species (ROS), polyol pathway, hexosamine pathway ทำงานเพิ่มขึ้น และเพิ่มการสร้าง advanced glycation end-product (AGE) พยาธิสภาพ

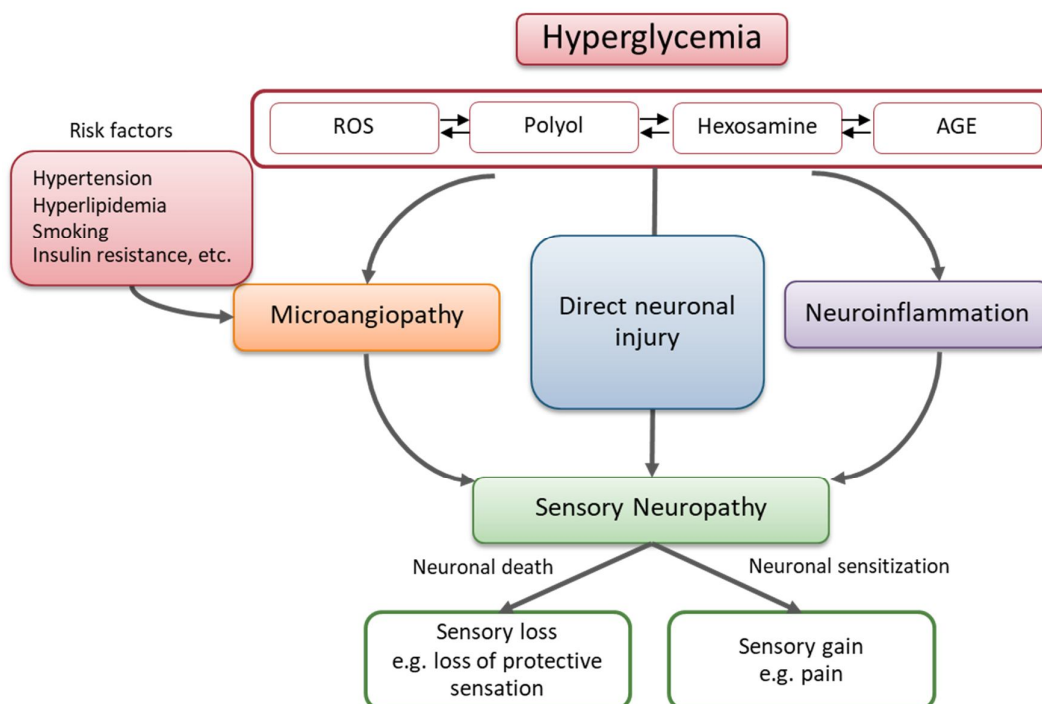
เหล่านี้ทำให้หลอดเลือดฝอยที่นำเลือดไปเลี้ยงเส้นประสาททำงานผิดปกติ (เกิด microangiopathy) กระตุ้นให้เกิดการอักเสบของเส้นประสาท และมีผลต่อตัวเซลล์ประสาทโดยตรง ทั้งแบบที่ทำให้เซลล์ประสาทตายซึ่งสัมพันธ์กับอาการชาหรือ LOPS และแบบที่ทำให้เซลล์ประสาทรับความรู้สึกทำงานเพิ่มขึ้น เกิด sensory gain เช่น อาการปวด

ในปัจจุบันพบว่าสารบางชนิดที่เพิ่มขึ้นจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูง เช่น sorbitol, fructose, diacylglycerol, methylglyoxal มีผลเพิ่มความไว (sensitize) ion channels บางชนิดที่เซลล์ประสาทนำความปวด เช่น voltage-gated sodium channels (VGSC) และ voltage-gated calcium channels (VGCC), transient receptor potential V1 (TRPV1) ทำให้ ion channel ทำงานเพิ่มขึ้น โดย fructose และ sorbitol มีผลยับยั้งการทำงานของ Na^+/K^+ ATPase pump ซึ่งทำหน้าที่ขนส่ง Na^+ ออกภายนอกเซลล์ เมื่อถูกยับยั้งจะทำให้เซลล์ประสาททำงานเพิ่มขึ้น ผลในภาพรวมคือเกิด neuronal sensitization ทำให้มีการสร้างสัญญาณความปวดผิดปกติซึ่งสัมพันธ์กับอาการปวดในผู้ป่วย PDPN นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นๆ ที่ส่งเสริมการเกิด microangiopathy ด้วยเช่น ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง การสูบบุหรี่ ซึ่งล้วนมีผลต่อการทำงานของเส้นประสาททั้งสิ้น

แนวทางการรักษาของ American Diabetes Association (ADA) 2017¹ แนะนำว่า ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ควรได้รับการประเมิน neuropathy ภายใน 5 ปี ส่วนเบาหวานชนิดที่ 2 ควรเริ่มประเมินทันทีที่ได้รับการวินิจฉัย และหลังจากนั้นให้ประเมินทุกปี เหตุผลที่ต้องประเมิน neuropathy ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ตั้งแต่แรกเพราะเชื่อว่า neuropathy อาจเกิดขึ้นตั้งแต่ผู้ป่วยอยู่ในระยะก่อนที่เป็นโรคเบาหวาน (prediabetes)⁵ หรือระยะที่เริ่มมีความผิดปกติของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแต่ยังไม่เข้าเกณฑ์เป็นโรคเบาหวาน

ตารางที่ 1 การจัดแบ่งประเภทของ diabetic neuropathy¹

A. Diffuse neuropathy	
Distal symmetric polyneuropathy (DSPN) - Primarily small-fiber neuropathy - Primarily large-fiber neuropathy - Mixed small- and large-fiber neuropathy (most common)	
Autonomic - Cardiovascular - Reduced heart variability - Resting tachycardia - Orthostatic hypotension - Sudden death (malignant arrhythmia) - Gastrointestinal - Diabetic gastroparesis (gastropathy) - Diabetic enteropathy (diarrhea) - Colonic hypomotility (constipation) - Urogenital - Diabetic cystopathy (neurogenic bladder) - Erectile dysfunction - Female sexual dysfunction - Sudomotor dysfunction - Distal hypohydrosis/anhidrosis - Gustatory sweating - Hypoglycemia unawareness - Abnormal pupillary function	
B. Mononeuropathy (mononeuritis multiplex) (atypical forms)	
- เส้นประสาทสมอง หรือเส้นประสาทส่วนนอกเสื่อมเพียงเส้นใดเส้นหนึ่ง (เช่น เส้นประสาทสมองคู่ที่ 3 (CN III), ulnar, median, femoral, peroneal) - Mononeuritis multiplex (หากเป็นมาก อาการอาจคล้าย polyneuropathy)	
C. Radiculopathy or polyradiculopathy (atypical forms)	
- Radiculoplexus neuropathy (หรือ lumbosacral polyradiculopathy, proximal motor amyotrophy) - Thoracic radiculopathy	
Nondiabetic neuropathies common in diabetes	
- Pressure palsies - Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy - Radiculoplexus neuropathy - Acute painful small-fiber neuropathies (treatment-induced)	



รูปที่ 1 พยาธิสรีรวิทยาของ painful diabetic peripheral neuropathy²⁻⁴

คำย่อ AGE=advanced glycation end product, ROS=reactive oxygen species

หลักการรักษา PDPN

ทำได้โดยการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ซึ่งให้ผลดีอย่างมากในเบาหวานชนิดที่ 1 โดยสามารถป้องกันและทำให้เกิด neuropathy ช้าลง แต่มีผลน้อยกว่าในเบาหวานชนิดที่ 2 โดยมีผลเพียงชะลอการรุดหน้าของ neuropathy เท่านั้น และไม่มีผลทำให้เซลล์ประสาทที่เสียไปกลับคืนมาได้¹ ในปัจจุบันยังไม่มียาเบาหวานชนิดใดที่มีหลักฐานน่าเชื่อถือได้ว่ามีผลลดการเกิด diabetic neuropathy ได้ดีกว่ายาอื่น ที่พอมิข้อมูลบ้างได้แก่ insulin sensitizer ที่ลดอุบัติการณ์ของ diabetic neuropathy หลังจากใช้เป็นเวลา 4 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่น ๆ ที่เพิ่มระดับ insulin โดยเฉพาะในผู้ป่วยเพศชาย⁶ ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับ diabetic neuropathy ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไขมันสูง ระดับ hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) สูง หรือการเปลี่ยนแปลงของ HbA_{1c} ดัชนีมวลกายสูง ระดับไตรกลีเซอไรด์สูง ระดับ low density lipoprotein cholesterol สูง⁷ ดังนั้นในการดูแลผู้ป่วยจึงควรควบคุมปัจจัยเหล่านี้ด้วย

การรักษา PDPN ด้วยยา

ยาที่มีการศึกษาด้วยรูปแบบงานวิจัยที่ดีใน PDPN และใช้กันอย่างแพร่หลาย ได้แก่ tricyclic antidepressants (TCAs), gabapentinoids, serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) โดยข้อมูลขนาดยา number needed to treat (NNT) ในการลดความปวดลง 50% และ number needed to harm (NNH) ในการถอนตัวจากการศึกษาจากเหตุไม่พึงประสงค์ของยาเหล่านี้สรุปในตารางที่ 2 ยาส่วนใหญ่มี NNT ประมาณ 1-5 และ NNH ประมาณ 10 ขึ้นไป แต่อย่างไรก็ตามยาเหล่านี้มีข้อพิจารณาการใช้ และอาการไม่พึงประสงค์แตกต่างกัน ซึ่งจะกล่าวในส่วนถัดไป ยาที่มีการศึกษาเหล่านี้ไม่ได้มีผลปรับเปลี่ยนพยาธิสภาพ จึงเป็นการรักษาตามอาการ⁴ เพื่อบรรเทาปวด บรรเทาผลกระทบของอาการปวด และเพิ่มความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย

ตารางที่ 2 ข้อมูลขนาดยา number needed to treat (NNT) ในการลดความปวดลง 50% และ number needed to harm (NNH) ในการถอนตัวจากการศึกษาจากเหตุไม่พึงประสงค์ ของยาที่นิยมใช้ในการรักษา neuropathic pain (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 8)

ยา	ช่วงขนาดยา	ขนาดยาเริ่มต้น	การปรับเพิ่มขนาดยา	ขนาดสูงสุด	NNT/NNH
Tricyclic antidepressants (TCAs)					
Amitriptyline, nortriptyline	10-75 มก.	10 มก. ก่อนนอน	ค่อย ๆ ปรับขนาดยาตามความทนต่อยา	75 มก. ก่อนนอน	NNT=1-3; NNH=28 (สำหรับการถอนตัวจากการศึกษา), 6 (สำหรับเหตุไม่พึงประสงค์ที่ความรุนแรงน้อย)
Gabapentinoids					
Pregabalin	150-600 มก.	75 มก. วันละ 2 ครั้ง	150 มก. วันละ 2 ครั้ง ภายใน 1 สัปดาห์ตามการทนต่อยา	300 มก. วันละ 2 ครั้ง	NNT=5-8; NNH=9-16
Gabapentin	300-3,600 มก.	300 มก. ก่อนนอน (วันแรก)	วันที่ 2: 300 มก. วันละ 2 ครั้ง วันที่ 3: 300 มก. วันละ 3 ครั้ง	1,800-3,600 มก./วัน แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง	NNT=3; NNH=4
Mirogabalin	30 มก.	5 มก. วันละ 2 ครั้ง	เพิ่มมือครั้งละ 5 มก. ทุก 1 สัปดาห์	15 วันละ 2 ครั้ง	NNT=3; NNH=ไม่มีข้อมูล
Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)					
Duloxetine	60-120 มก.	30-60 มก. วันละ 1 ครั้ง	อาจปรับลดขนาดยาหากผู้ป่วยทนไม่ได้	60 มก. วันละ 1 ครั้ง (การศึกษาพบว่า 120 มก. ให้ผลไม่ต่างจาก 60 มก.)	NNT=5; NNH=17
Venlafaxine	37.5-225 มก.	37.5 มก. วันละ 2 ครั้ง	ค่อย ๆ ปรับจนได้อย่างน้อย 75-150 มก./วัน	225 มก./วัน	NNT=3; NNH=16

คำแนะนำเวชปฏิบัติในภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท (neuropathic pain) ฉบับปี พ.ศ. 2563 โดยสมาคมการศึกษาเรื่องความปวดแห่งประเทศไทย⁹ แบ่งประเภทยาที่ใช้ในการรักษา neuropathic ออกเป็น 2 กลุ่มที่สามารถนำมาใช้ใน PDPN ได้แก่

- First-line drugs ได้แก่ amitriptyline, nortriptyline, gabapentin, pregabalin และ duloxetine

Second-line drugs ได้แก่ tramadol, venlafaxine, carbamazepine และ oxcarbazepine

ส่วนยาอื่น ๆ เช่น morphine, methadone อาจนำมาใช้ได้ถ้าจำเป็น แต่ควรใช้โดยผู้เชี่ยวชาญด้านการระงับปวดเท่านั้น

หลักการรักษา PDPN ด้วยยา คล้ายคลึงกับการรักษา neuropathic pain จากสาเหตุอื่น ๆ กล่าวคือ

1. ประเมินความปวดและคุณภาพชีวิตผู้ป่วย
2. ค้นหาโรคที่เป็นสาเหตุของ neuropathic pain ว่าเกิดจากเบาหวานอย่างเดียวหรือมีปัจจัยอื่นร่วมด้วย และรักษาสาเหตุถ้าทำได้ ที่พบบ่อยในผู้ป่วยเบาหวาน คือ การขาดวิตามิน B12 จากการใช้ metformin เป็นเวลานาน

3. อธิบายแผนการรักษาและความคาดหวังกับผู้ป่วย

- เนื่องจาก PDPN มักทำให้ปวดเรื้อรัง และผู้ป่วยอาจมีอาการมาเป็นเวลานาน ยาที่ใช้มีผลช่วยลดความปวด ซึ่งหากลดปวดลงได้ประมาณ 30% จากเดิมถือว่าการรักษาได้ผล

- ผู้ป่วยแต่ละคนอาจมีการตอบสนองต่อยาแตกต่างกัน ทั้งในแง่ผลลดปวดและอาการไม่พึงประสงค์ ต้องใช้เวลาในการรักษาว่าจะเห็นผลอย่างน้อย 4-6 สัปดาห์ จากนั้นจึงปรับเปลี่ยนขนาด ชนิดยา หรือบางครั้งอาจต้องการยามากกว่า 1 ชนิดในการรักษา

4. เลือกใช้ยาโดยพิจารณาตามโรคร่วมและลักษณะอาการ โดยใช้ first-line 1 ตัว

- โรคร่วมที่เป็น positive comorbidities หมายถึง หากผู้ป่วยมีโรค อาจได้รับประโยชน์เพิ่มจากการใช้ยา

- โรคซึมเศร้า อาจได้ประโยชน์จาก TCAs, SNRIs
- โรควิตกกังวล อาจได้ประโยชน์จาก pregabalin, SNRIs
- นอนไม่หลับ อาจได้ประโยชน์จาก TCAs, gabapentin, pregabalin

- โรคร่วมที่เป็น negative comorbidities หมายถึง หากผู้ป่วยมีโรคเหล่านี้ร่วมด้วย ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา หรือระมัดระวังการใช้ยา

- โรคหัวใจ หลีกเลี่ยง TCAs
- โรคความดันโลหิตสูง ระมัดระวังการใช้ TCAs, SNRIs
- โรคลมชัก สมองเสื่อม ต่อมลูกหมากโต ต้อหินมุมปิด หลีกเลี่ยง TCAs

- โรคตับ โรคไต มีผลต่อการปรับขนาดยา
- Gait instability ระมัดระวังการใช้ TCAs, gabapentin, pregabalin, opioids

- ลักษณะอาการที่สำคัญ
- Burning pain, allodynia, hyperalgesia ควรเลือกใช้ TCAs, SNRIs หรือ gabapentinoids
- Paroxysmal sharp shooting pain ควรเลือกใช้ carbamazepine หรือ oxcarbazepine

5. ประเมินผลการรักษาหลังให้ยา ทำการประเมินก่อนข้างถัดไปโดยเฉพาะในช่วงแรกของการใช้ยา หลังจากให้ยาไปแล้ว 4-6 สัปดาห์ ให้ประเมินดังนี้

- ความปวดลดลงมาก โดยคะแนนความปวด $\leq 3/10$ (เมื่อประเมินด้วย numerical rating scale) และผู้ป่วยทนอาการข้างเคียงได้ ให้รักษาด้วยยาเดิม แล้วติดตามเป็นระยะ ๆ และหากควบคุมได้ดีเป็นเวลานานอาจพิจารณาปรับลดขนาดยา

- ความปวดลดลงบ้าง โดยคะแนนความปวด $\geq 4/10$ หลังจากได้ใช้ยาในขนาดที่ให้ผลในการรักษา (อาจร่วมกับการรักษาอื่น) หรือยังมีผลต่อคุณภาพชีวิต ให้ปรับขนาดยา/เพิ่ม first-line อีก 1 ตัวที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกัน และใช้วิธีอื่นร่วมด้วย เช่น ใช้ยาทา หรือ non-pharmacologic management

- ความปวดไม่ลดลงหรือลดลงเล็กน้อย โดยคะแนนความปวด ลดลงน้อยกว่า 30% จากเดิม โดยใช้ขนาดยาที่ได้ผลในการรักษาและใช้ยามาต่อเนื่อง 4-6 สัปดาห์แล้วหลังจากใช้ first-line ตัวเดียวหรือหลายตัวร่วมกัน (อาจรวมกับการรักษาอื่น) แล้วไม่ได้ผลให้ทำการส่งต่อผู้เชี่ยวชาญด้านการรักษาความปวด

เภสัชวิทยาคลินิกของยาที่ใช้รักษา PDPN

Gabapentinoids

Gabapentinoids ที่มีในประเทศไทยในขณะนี้ได้แก่ gabapentin, pregabalin และ mirogabalin ทั้ง 3 ตัวได้รับข้อบ่งใช้ในการรักษา PDPN ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการจับกับ $\alpha_2\delta$ subunit ของ VGCC และยับยั้งการทำงานของ VGCC ที่ปลายประสาทนำความปวดจึงมีผลลดปวดได้ นอกจากนี้การยับยั้งการทำงานของ VGCC ที่สมองบริเวณอื่นอาจทำให้ยามีฤทธิ์อื่นด้วย เช่น ที่ amygdala ให้ผลคลายกังวล ที่ thalamus ให้ผลเพิ่มคุณภาพการนอนหลับ ผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ ง่วงซึม บวม (peripheral edema) และน้ำหนักตัวเพิ่ม¹⁰

ยากลุ่มนี้มีขนาดการใช้ยาก่อนข้างกว้าง จึงควรให้ความสำคัญในการพิจารณาว่าใช้ยาถึงขนาดยาที่ได้ผล (usual effective dose) หรือไม่ ขนาดยาที่ได้ผลใน PDPN คือ gabapentin 1,800 มก./วัน และ pregabalin 300 มก./วัน ซึ่งเป็นประมาณครึ่งหนึ่งของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ หากใช้ถึงขนาดดังกล่าวแล้ว 4-6 สัปดาห์ ผู้ป่วยปวดลดลงบ้างอาจพิจารณาปรับขนาดยาเพิ่ม แต่ถ้าความปวดลดลงไม่ถึง 30% จากเดิม อาจพิจารณาเปลี่ยนยาหรือใช้ยาอื่นร่วมด้วย ส่วนขนาดยาที่ได้ผลของ mirogabalin คือ 20-30 มก./วัน ซึ่งอยู่ในช่วงเดียวกันกับขนาดยาสูงสุด

ข้อพิจารณาการใช้ อาจเลือกใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการนอนไม่หลับและวิตกกังวลร่วมด้วย โดย pregabalin ในขนาดสูง 300-600 มก./วัน ได้รับการรับรองข้อบ่งใช้ในการรักษา generalized anxiety disorder และสามารถใช้

ร่วมกับ TCAs, SNRIs ได้¹¹ และอาจรวมถึง tramadol เพราะมีโมเลกุลเป้าหมายในการออกฤทธิ์แตกต่างจากยาทั้ง 3 กลุ่มอย่างสิ้นเชิง

ข้อควรระวัง เนื่องจากยาในกลุ่มนี้ทุกตัวถูกขับออกทางไตในรูปเดิมมากกว่า 70-90% การใช้ในผู้ป่วยเบาหวานจึงต้องติดตามการทำงานของไตอยู่เสมอ และปรับขนาดยาอย่างเคร่งครัดตามระดับการทำงานของไต อาการง่วงซึมเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย จึงควรปรับขนาดยาช้า ๆ และแนะนำผู้ป่วยให้รับประทานยาก่อนนอน แล้วให้มีเวลานอนอย่างน้อย 6-8 ชั่วโมง การใช้ยากลุ่มนี้ร่วมกับ TCAs ควรเฝ้าระวังอาการง่วงซึมที่อาจส่งเสริมกัน หากใช้ร่วมกับ pioglitazone หรือ calcium channel blockers ควรเฝ้าระวัง peripheral edema

Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)

SNRIs ที่มีข้อมูลในการรักษา PDPN ได้แก่ duloxetine, venlafaxine และ desvenlafaxine ในจำนวนนี้ duloxetine มีหลักฐานทางวิชาการมากที่สุด และเป็นยาเดียวที่ได้รับการรับรองข้อบ่งใช้ใน PDPN⁹ จึงได้รับการจัดเป็น first-line ตามคำแนะนำเวชปฏิบัติในภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท ฉบับปี พ.ศ. 2563 ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้ง serotonin transporter (5-HTT) และ norepinephrine transporter (NET) ซึ่งมีหน้าที่เก็บสารสื่อประสาท serotonin และ norepinephrine กลับเข้าสู่ปลายประสาท ทำให้มีระดับสารสื่อประสาททั้งสองเพิ่มมากขึ้น สารสื่อประสาทดังกล่าวนอกเหนือจากมีผลทำให้สมองส่วน hippocampus และ prefrontal cortex ทำงานเพื่อควบคุมอารมณ์ให้เป็นไปตามปกติแล้ว ยังมีบทบาทในการทำงานของ descending inhibitory pain pathway หรือวิถีประสาทขาลงไปไขสันหลัง เพื่อยับยั้งความปวด ดังนั้นการมี serotonin และ norepinephrine เพิ่มขึ้นจึงมีผลทั้งด้านอาการซึมเศร้า ลดวิตกกังวล และลดปวด¹² โดยผลลดปวดจะสัมพันธ์กับระดับสารสื่อประสาทที่เพิ่มขึ้นและ เริ่มเห็นได้ภายใน 1 สัปดาห์

ส่วนผลด้านอาการซึมเศร้า และวิตกกังวลนั้นต้องรอน้อย 2-3 สัปดาห์กว่าจะเห็นผล อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน นอนไม่หลับ ความดันโลหิตเพิ่ม ใจสั่น erectile dysfunction และ sexual side effects อื่น เช่น delayed ejaculation

Duloxetine สามารถยับยั้ง 5-HTT และ NET ได้อย่างเต็มที่ ตั้งแต่ขนาด 30-60 มก./วัน ส่วนขนาดยา venlafaxine ที่ให้ผลเป็น SNRIs คืออย่างน้อย 150 มก./วัน หากใช้ในขนาดต่ำกว่านี้ เช่น 37.5 มก./วัน ยาจะยับยั้ง 5-HTT มากกว่าทำให้ได้ฤทธิ์แก้ปวดไม่เต็มที่

ข้อพิจารณาการใช้ คือ ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคซึมเศร้า หรือวิตกกังวลร่วมด้วย เพราะทั้งความปวดและอารมณ์ของผู้ป่วยที่ดีขึ้น อาจส่งผลให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาต่าง ๆ มากขึ้น

ข้อควรระวัง แม้ยาในกลุ่มนี้จะมีการไม่พึงประสงค์หลายอย่างที่ผู้ป่วยรำคาญ แต่ส่วนใหญ่ยังไม่รุนแรงหรือจัดการได้ อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่มีน้อย ๆ ดีขึ้นเอง ภายใน 1-2 สัปดาห์ ควรแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยาหลังอาหารเช้า เพื่อลดอาการคลื่นไส้ อาเจียน หรือนอนไม่หลับ และติดตามความดันโลหิตและชีพจรในช่วงต้นของการได้รับยา หรือปรับขนาดยา หลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีอาการของ autonomic neuropathy เช่น resting tachycardia หรือ erectile dysfunction เพราะอาจทำให้อาการแย่ลง ไม่ควรใช้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับ TCAs และ tramadol เพราะอาจทำให้เกิด serotonin syndrome

Tricyclic antidepressants (TCAs)

TCAs ได้แก่ amitriptyline และ nortriptyline เป็นยาที่ใช้กันมานาน ยาเหล่านี้ออกฤทธิ์คล้าย SNRIs คือ ยับยั้ง 5-HTT และ NET แต่ก็มีฤทธิ์อื่น ๆ ที่ช่วยลดปวดด้วย เช่น ยับยั้ง VGSC ที่เส้นประสาทนำความปวด และยับยั้ง NMDA receptor ซึ่งเป็น receptor ที่สำคัญในการส่งสัญญาณ

ความปวดในไขสันหลัง¹² TCAs ยังยับยั้ง receptor อื่น ๆ และทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ง่วงซึมจากการยับยั้ง H₁ receptor ในสมอง, orthostatic hypotension จากการยับยั้ง α_1 receptor ที่หลอดเลือด และ anticholinergic side effects จากการยับยั้ง muscarinic receptor ในสมองและทั่วร่างกาย เมื่อเปรียบเทียบกับแล้ว amitriptyline มีข้อมูลการศึกษาใน neuropathic pain มากกว่า แต่ nortriptyline มีอาการไม่พึงประสงค์ต่ำกว่าและอาจใช้ เป็นทางเลือกในกรณีที่ทนอาการไม่พึงประสงค์ของ amitriptyline ไม่ได้

ข้อพิจารณาการใช้ คือ ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคซึมเศร้า ด้วยเหตุผลคล้ายคลึงกับ SNRIs โดยขนาดที่ใช้ในการรักษาความปวดคือ 10-75 มก./วัน ก่อนนอน หากใช้เพื่อรักษาโรคซึมเศร้าอาจต้องใช้ขนาด 75-150 มก./วัน หรือใช้ในผู้ที่มีการนอนไม่หลับเป็นอาการเด่นเนื่องจากยามีฤทธิ์ทำให้ง่วง เนื่องจากยามีราคาถูกจึงยังคงมีการใช้ทางคลินิกอย่างแพร่หลาย

ข้อควรระวัง เนื่องจากยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้ง receptor หลายชนิด ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ค่อนข้างบ่อย จึงต้องปรับขนาดยาช้า ๆ 10-25 มก./สัปดาห์ แนะนำผู้ป่วยให้รับประทานยาก่อนนอนแล้วให้มีเวลานอนอย่างน้อย 6-8 ชั่วโมง หลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ที่มี autonomic neuropathy เช่น resting tachycardia, diabetic gastroparesis, ท้องผูก, diabetic cystopathy (การบีบตัวของกระเพาะปัสสาวะไม่ดี), เหงื่อออกน้อย เพราะ anticholinergic effects ของยาจะทำให้มีอาการเหล่านี้แย่ลง อาจอนุโลมให้ใช้ในผู้ที่มี diabetic gastroparesis หรือท้องผูก แต่ควรได้รับ prokinetics หรือ ยาระบายที่ไม่ใช่ bulk forming laxatives ร่วมด้วย รวมทั้ง หลีกเลี่ยงในผู้ที่มี orthostatic hypotension และหัวใจเต้นผิดจังหวะอยู่เดิม การใช้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับ gabapentinoids ควรเฝ้าระวังอาการง่วงซึมที่อาจส่งเสริมกัน และไม่ควรใช้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับ SNRIs หรือ tramadol เพราะอาจทำให้เกิด serotonin syndrome

Tramadol

Tramadol เป็น weak opioids ที่ออกฤทธิ์หลายแบบ คือ กระตุ้นตัวรับ μ opioid receptor และยังออกฤทธิ์คล้าย SNRIs คือ ยับยั้ง 5-HTT และ NET ซึ่งมีผลลดปวดในภาพรวม เมื่อเข้าสู่ร่างกายส่วนหนึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP2D6 ได้เป็น O-desmethyl tramadol ที่มีผลกระตุ้น μ opioid receptor แรงกว่า tramadol เอง 4-10 เท่า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน วิงเวียน ซึ่งสัมพันธ์กับระดับ serotonin หรือบางรายอาจพบท้องผูก ง่วงซึม จากการกระตุ้น μ opioid receptor

โดยทั่วไปมักไม่แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม opioids ในการรักษาความปวดเรื้อรังในระยะยาวโดยไม่จำเป็น เพราะอาจมี tolerance ทำให้ต้องเพิ่มขนาดยา หากจะใช้ระยะยาวควรอยู่ในความดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

ข้อพิจารณาการใช้ tramadol ออกฤทธิ์แก้ปวดได้รวดเร็ว ส่วนใหญ่มักเห็นผลอย่างรวดเร็วภายหลังรับประทานยา จึงอาจใช้ระยะสั้นในกรณีผู้ป่วยต้องการฤทธิ์ระงับปวดรวดเร็วในระหว่างที่ปรับขนาดยาอื่น ๆ ซึ่งส่วนใหญ่ใช้เวลาปรับขนาดยานานเป็นสัปดาห์ หรือใช้ระยะสั้นเมื่ออาการ neuropathic pain กำเริบรุนแรง

ข้อควรระวัง ระวังระดับ drug interactions กับ SNRIs และ TCAs เมื่อใช้ร่วมกัน โดยเฉพาะ SNRIs เพราะมีโอกาสทำให้เกิด serotonin syndrome สูง ทั้ง tramadol และ O-desmethyl tramadol ถูกขับออกทางไตเป็นหลัก จึงต้องติดตามการทำงานของไตในผู้ป่วยเบาหวาน และปรับขนาดยา เพราะหากมี O-desmethyl tramadol สะสมมากเกินไป อาจทำให้ง่วงซึมและกดการหายใจ เมื่อใช้ในผู้ป่วยที่มี autonomic neuropathy ในทางเดินอาหารควรติดตามอย่างใกล้ชิดเพราะอาจเพิ่มอาการท้องเสียหรือท้องผูกก็ได้

Sodium channel blockers

Sodium channel blockers เช่น carbamazepine และ oxcarbazepine คำแนะนำเวชปฏิบัติในภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท ฉบับปี พ.ศ. 2563 จัดยากลุ่มนี้

เป็น second-line ในการรักษา neuropathic pain ทั่วไป เพราะมีอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ผื่น ง่วงซึม และโอกาสเกิด drug interactions สูง แต่เป็น first-line ในการรักษา trigeminal neuralgia อย่างไรก็ตามอาจใช้ได้ในกรณีผู้ป่วย PDPN มีลักษณะอาการปวดแบบ paroxysmal sharp shooting pain เป็นอาการร่วม เช่น ปวดเหมือนฟ้าผ่า ไฟช็อต ปวดแปลบเป็นพัก ๆ ที่ให้ยารักษากลุ่มที่กล่าวมาข้างต้น เช่น gabapentinoids, SNRIs, TCAs แล้วอาการปวดแบบอื่น ๆ ดีขึ้น แต่ paroxysmal sharp shooting pain ไม่ดีขึ้นเป็นที่น่าพอใจ หากจำเป็นต้องใช้ควรคำนึงถึงคุณสมบัติในการเหนี่ยวนำ CYP450 โดยเฉพาะการเหนี่ยวนำ CYP2C9 ซึ่งอาจมีผลลดระดับ sulfonylureas และ CYP3A4 ซึ่งอาจมีผลลดระดับ saxagliptin รวมทั้งโอกาสการเกิดผื่นแพ้

Topical capsaicin

Capsaicin คือ สารสำคัญในพริก มีผลกระตุ้น TRPV1 ทำให้เกิดอาการแสบร้อน แต่เมื่อใช้ในระยะเวลาจะมีผลทั้งทำให้ TRPV1 เกิด desensitization และปลายประสาทรับความปวดในชั้นผิวหนังเสื่อมลงชั่วคราว¹³ ในประเทศไทยมีใช้ในรูปยาทาภายนอกความเข้มข้น 0.075% และ 0.025% ที่มีประสิทธิภาพในการรักษา PDPN คือ capsaicin ความเข้มข้นอย่างน้อย 0.075%¹⁴ ส่วน 0.025% นั้นพบว่าไม่ได้ผล¹⁵ สำหรับในต่างประเทศมี 8% capsaicin patch ซึ่งมีความเข้มข้นของ capsaicin สูงมาก จึงอาจเลือกใช้ในรายที่ดื้อต่อการรักษาอื่น เวลาใช้อาจจำเป็นต้องทายาชาก่อนเพื่อลดอาการแสบร้อน วิธีการใช้ 8% capsaicin patch ในการรักษา PDPN คือ แปะบริเวณที่ปวดเท่านั้นเป็นเวลา 30 นาที แล้วดึงออก สามารถใช้ซ้ำได้โดยเว้นระยะอย่างน้อย 3 เดือน

ข้อพิจารณาการใช้ ผู้ป่วยมีอาการปวด แบบ burning pain หรือปวดแสบปวดร้อนเป็นอาการเด่น มีอาการเฉพาะที่บริเวณไม่กว้างมากนัก และอาจใช้เสริมกับการรักษาด้วยยาปรับประเภทยอื่น ๆ ได้ ยารูปแบบยาทาภายนอกความเข้มข้น 0.075% ที่มีใช้ในประเทศไทยมีแบบทั้งที่เป็น ครีม เจล หรือโลชั่น โดยต้องทาวันละ 3-4 ครั้ง

ข้อควรระวัง ต้องแนะนำผู้ป่วยให้ทายาบาง ๆ เฉพาะบริเวณที่เป็นเท่านั้น และหลีกเลี่ยงการถู นวด เมื่อเริ่มใช้อาจมีอาการปวดแสบปวดร้อนเพิ่มขึ้นในช่วง 1-2 สัปดาห์แรก แต่หลังจากนั้นจะค่อย ๆ ดีขึ้น หลังใช้ให้ล้างมือให้สะอาด หลีกเลี่ยงการเอามือไปสัมผัส กับดวงตาหรือเนื้อเยื่ออ่อน หลังทายา

วิตามิน B

วิตามิน B1 (thiamine), 6 (pyridoxine) และ 12 (cyanocobalamin) ล้วนแล้วแต่มีผลส่งเสริมการทำงานตามปกติ และเพิ่มความอยู่รอดเซลล์ประสาท¹⁶ การให้วิตามิน B ในผู้ป่วยเบาหวานมีวัตถุประสงค์หลัก 2 ข้อ คือ ให้ในขนาดต่ำ เพื่อเสริมเพราะเกิดภาวะขาดวิตามิน โดยเฉพาะที่พบที่ได้อ้อย คือ วิตามิน B12 จากการใช้ metformin หรือ proton pump inhibitors เป็นเวลานาน และให้ในขนาดสูงเพื่อหวังฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา วิตามิน B บางชนิดในขนาดสูงอาจมีผลดีต่อ neuropathic symptoms ในภาพรวมบ้างทั้งในแง่อาการชา paresthesia และปวด¹⁷ โดยทั่วไปยาในกลุ่มนี้อาจไม่ได้แสดงประสิทธิภาพในการลดปวดมากเท่ากับยาแก้ปวดอื่น ๆ

ในปัจจุบันวิตามิน B บางชนิด เช่น thiamine ในขนาดสูงเชื่อว่ามีฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์ transketolase¹⁸ ซึ่งมีผลเร่งการเปลี่ยนแปลง fructose-6-phosphate และ glyceraldehyde-3-phosphate ให้เป็นสารผลิตภัณฑ์ที่ไม่เป็นพิษต่อระบบประสาท เป็นการยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของสารเหล่านี้ใน polyol, hexosamine และ AGE pathways จึงน่าจะมีผลดีต่อพยาธิสภาพของ diabetic neuropathy แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานทางคลินิกที่แสดงให้เห็นชัดเจนว่ายาเหล่านี้มีผลต่อการดำเนินโรค

การให้ thiamine และ cyanocobalamin ในขนาดสูงเพื่อหวังผลลดปวด และ neuropathic symptoms อื่น ๆ ควรใช้ thiamine ในรูปของ benfotiamine ซึ่งเป็น lipophilic analog ของ thiamine ที่มี bioavailability สูงกว่าและเพิ่มระดับ thiamine ในเลือดได้สูงกว่าการรับประทาน thiamine ประมาณ 5 เท่า¹⁹ โดยใช้ benfotiamine ในขนาด 300-600 มก./วัน (แบ่งให้ 2-3 ครั้ง) ส่วน cyanocobalamin

อาจใช้ในรูปแบบ methylcobalamin โดยให้ไม่เกิน 1,500 มก./วัน (แบ่งให้ 3 ครั้ง) เนื่องจาก thiamine และ cyanocobalamin มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์และ drug interaction ต่ำ จึงอาจใช้เป็นการรักษาเสริมได้ทั้งในผู้ป่วย diabetic neuropathy ที่มีและไม่มีอาการปวด¹⁸ โดยใช้อย่างน้อยประมาณ 4-6 สัปดาห์แล้วประเมินผลการรักษา และหยุดใช้หากไม่ได้ผล

การให้ pyridoxine ควรระมัดระวังเป็นอย่างยิ่ง แตกต่างจาก thiamine และ cyanocobalamin กล่าวคือ หากมีระดับ pyridoxine ในเลือดมากเกินไปเป็นระยะเวลานาน อาจทำให้เกิด neuropathy ซึ่งมีอาการไม่แตกต่างจาก PDPN ได้ หากเกิดขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานจะทำให้แยกได้ยากถ้าไม่ได้รับการตรวจวัดระดับ pyridoxine ในเลือด โดยทั่วไป pyridoxine ขนาดสูงมักใช้ในข้อบ่งใช้จำเพาะ เช่น ขาด vitamin B6 ใช้ในขนาด 50-150 มก./วัน หรือ sideroblastic anaemia ใช้ในขนาด 200-600 มก. ตามด้วย 30-50 มก./วัน ปริมาณ pyridoxine ที่ควรได้รับในผู้ใหญ่ตามปริมาณสารอาหารอ้างอิงที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทย พ.ศ. 2563 สำนักโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุขคือ 1.3-1.7 มก./วัน เท่านั้น จากรายงานในประเทศไทยพบผู้ป่วยที่ใช้เภสัชภัณฑ์ที่มี pyridoxine รวม 600 มก./วัน มาเป็นเวลา 3-10 ปี มีระดับ pyridoxine ในเลือดมากกว่าปกติ 70-100 เท่า จนมีภาวะ neuropathy ทั้งระบบประสาทรับความรู้สึก รวมถึงระบบประสาทการสั่งการ เช่น เดินเซ หลังจากหยุดยาแล้วอาการดีขึ้นแต่ไม่หายอย่างสมบูรณ์²⁰ จากการทบทวนของ Therapeutic Goods Administration (TGA) ของประเทศออสเตรเลีย พบการเกิด neuropathy จาก pyridoxine และพบแม้จะใช้ในขนาดต่ำกว่า 50 มก./วัน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีความเสี่ยงแตกต่างกันไป เพื่อลดความเสี่ยง TGA จึงกำหนดลดขนาด pyridoxine ที่ควรได้รับต่อวันได้จาก 200 มก./วัน เหลือ 100 มก./วัน และผลิตภัณฑ์ที่มี pyridoxine มากกว่า 10 มก./วัน ให้มีคำเตือนเกี่ยวกับการเกิด neuropathy ด้วย²¹ ข้อมูลดังกล่าวนี้ชี้ให้เห็นว่า pyridoxine-induced neuropathy สามารถเกิดขึ้นได้ หากไม่ระมัดระวัง

α -lipoic acid (ALA)

ALA หรือ thioctic acid และ reduced form ของ ALA คือ dihydro-lipoic acid (DHLA) เป็นสารธรรมชาติที่มีฤทธิ์เป็น antioxidant ที่มีฤทธิ์แรงโดยสามารถจับกับ reactive oxygen species ได้โดยตรง นอกจากนี้ยังพบว่า ALA และ DHLA เกี่ยวข้องกับการทำให้ tocopheroxyl radical และ dehydroascorbate radical กลับมาอยู่ในรูป α -tocopherol (vitamin E) และ ascorbic acid (vitamin C) ซึ่งเป็นรูปที่มีฤทธิ์ antioxidant²² ดังนั้นการใช้ ALA จึงน่าจะช่วยลด reactive oxygen species ที่สะสมมากผิดปกติในพยาธิสภาพของ PDPN ได้ ข้อมูลจาก meta-analysis²³ พบว่า ALA สามารถลด neuropathy total symptoms score (ซึ่งวัดคะแนนรวมของอาการปวด แสบร้อน paresthesia และชา) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก แต่อย่างไรก็ตามผลต่อความปวดไม่แตกต่างจากยาหลอก หลักการใช้ ALA คล้ายคลึงกับ thiamine และ cyanocobalamin คือ ยาอาจไม่ได้มีประสิทธิภาพต่อความปวดมากนัก แต่มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์และ drug interaction ต่ำ อาจใช้เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วย PDPN ที่มีและไม่มีอาการปวด¹⁸ ขนาดยาที่ใช้ คือ 600 มก./วัน การดูดซึม ALA จากทางเดินอาหารมีความแปรปรวนสูงและอาหารสามารถลดการดูดซึม จึงต้องแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานตอนท้องว่าง ก่อนอาหาร 30-60 นาที หรือหลังอาหาร 2 ชั่วโมง

Cannabinoids ที่ใช้ทางการแพทย์ (medical cannabinoids)

แม้จะมีการกล่าวอ้างการใช้ medical cannabinoids เช่น Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), cannabidiol (CBD) และ Δ^9 -THC:CBD อัตราส่วน 1:1 และมีหลักฐานทางวิชาการในการรักษา neuropathic pain บ้าง แต่ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาอันดับแรก และใช้ก็ต่อเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาแผนปัจจุบันทั้ง first-line, second-line และมีการส่งต่อผู้เชี่ยวชาญด้านการระงับปวดแล้ว โดยควรใช้ในรูปแบบที่ได้รับการควบคุมคุณภาพเป็นยาเท่านั้น เพราะมี

ผลต่อการปรับขนาดยา

จาก meta-analysis โดยสมาคมการศึกษาเรื่องความปวดนานาชาติ (International Association for the Study of Pain) เกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ cannabinoid-based medicine²⁴ พบว่า NNT ที่ทำให้ความปวดลดลง 30% และ 50% คือ 11 และ 20 ตามลำดับ ส่วน NNH ที่ทำให้อาสาสมัครถอนตัวจากการศึกษาจากอาการไม่พึงประสงค์ใด ๆ อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง และอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตเวช คือ 20, 3 และ 10 ตามลำดับ และยังพบว่าประสิทธิภาพของ medical cannabinoids มีแนวโน้มลดลง โดยเฉพาะในการศึกษาที่นานมากกว่า 4 สัปดาห์ (มีการศึกษานานที่สุด 36 สัปดาห์)²⁴ ข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า medical cannabinoids มีความเสี่ยงมากกว่าหรือพอ ๆ กับประโยชน์ การใช้ medical cannabinoids ในการรักษา neuropathic pain ทุกชนิด รวมทั้ง PDPN จึงต้องทบทวนการใช้เป็นอย่างดี และมีการติดตามทั้งในแง่ประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์อย่างสม่ำเสมอ รวมทั้งหยุดยาเมื่อไม่ได้ประโยชน์

ควรระมัดระวังการใช้ medical cannabinoids ที่มี Δ^9 -THC ในผู้ป่วยที่มี resting tachycardia จาก diabetic autonomic neuropathy เพราะ Δ^9 -THC มีผลทำให้หัวใจเต้นเร็วได้โดยเฉพาะในช่วงแรกที่ใช้ยา เมื่อใช้ Δ^9 -THC เป็นการรักษาเสริมควรติดตามอาการง่วงซึมหากผู้ป่วยใช้ gabapentinoids หรือ amitriptyline อยู่เดิม

Medical cannabinoids ทั้ง Δ^9 -THC และ CBD ยังมีผลต่อ CYP450 หลาย isozymes (ตารางที่ 3) ซึ่งอาจมีผลต่อยารักษาเบาหวาน เช่น เพิ่มระดับ sulfonylureas จากการยับยั้ง CYP2C9, เพิ่มระดับ saxagliptin จากการยับยั้ง CYP3A4 และยาที่ช่วยลดความเสี่ยงโรคระบบหัวใจหลอดเลือดอื่น ๆ ที่ใช้ในผู้ป่วยเบาหวาน เช่น calcium channel blockers, β -blockers และ warfarin และยาแก้ปวด neuropathic pain เช่น เพิ่มระดับ duloxetine, venlafaxine, amitriptyline, nortriptyline และ tramadol จากการยับยั้ง CYP2D6

ตารางที่ 3 ผลของ cannabinoids ต่อ CYP450 isozymes²⁵

	Enzyme inhibition	Enzyme induction
Smoked cannabis	3A4, 2B6, 2C9, 2D6	1A2
Tetrahydrocannabinol	3A4	-
Cannabidiol	2B6, 2C9, 2D6, 3A4	-
Nabilone	-	-
Dronabinol	3A4	-

บทบาทของเภสัชกรและคำถามที่พบบ่อย

- **ให้ความมั่นใจผู้ป่วยเกี่ยวกับข้อบ่งใช้** ผู้ป่วยอาจไปค้นคว้าข้อมูลจาก internet หรือจากฉลากยาอัตโนมัติ ทำให้เข้าใจได้ว่ายาที่รักษาโรคซึมเศร้าหรือยาแก้ปวด สามารถให้ความรู้ เพื่อแก้ไขความเข้าใจที่คลาดเคลื่อนและทำให้เกิดความมั่นใจในการรักษาว่าได้รับยาตรงตามข้อบ่งใช้

- **ให้ความรู้ผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์และระยะเวลาการรักษา** เนื่องจากยาที่นิยมใช้ทั้ง gabapentinoids, SNRIs, TCAs พบอาการไม่พึงประสงค์ได้บ่อย แต่ส่วนใหญ่ไม่รุนแรง และจะค่อย ๆ ดีขึ้น รวมทั้งมีตัวเลือกหลากหลาย หากผู้ป่วยทนอาการไม่พึงประสงค์ไม่ได้ให้แจ้งแพทย์ผู้รักษาเพื่อปรับเปลี่ยนยา ทั้งนี้ยาอาจไม่ได้ออกฤทธิ์แก้ปวดทันที ต้องใช้ยาอย่างสม่ำเสมอระยะหนึ่งกว่าจะเห็นผลการรักษา

- **เฝ้าระวังการทำงานของไตเพื่อการปรับขนาดยา** โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาที่ขับออกทางไตเป็นหลักและต้องปรับขนาดยาอย่างเคร่งครัด เช่น gabapentinoids และ tramadol ในผู้ป่วยเบาหวานซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตได้ง่าย

- **เฝ้าระวัง drug interactions** ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิด drug interactions ได้สูงด้วยหลายเหตุผล เช่น ความปวดจัดการยากและมีพยาธิสรีรวิทยาซับซ้อนทำให้ต้องใช้ยาแก้ปวดร่วมกัน มีโอกาสเกิดโรคทางจิตเวช เช่น ซึมเศร้า วิตกกังวล นอนไม่หลับ ทำให้มีโอกาสในการใช้ TCAs, SNRIs, tramadol ร่วมกัน เภสัชกรควรให้ความสำคัญ

กับการประสานรายการยาเหล่านี้ รวมทั้งการใช้ร่วมกับยาอื่นที่ส่งเสริมการเกิด serotonin syndrome เช่น antidepressants อื่น ๆ (โดยเฉพาะ กลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors เช่น fluoxetine, sertraline, escitalopram), pethidine, linezolid, sumatriptan, eletriptan หากจะเป็นต้องใช้ร่วมกันต้องติดตามอาการของ serotonin syndrome เช่น คลื่นไส้ อาเจียน มีไข้ มือสั่น ความดันไม่คงที่ สับสน การรับรู้สติเปลี่ยนแปลง และรีบหยุดยาหากมีอาการเหล่านี้

- **แนะนำการปรับเพิ่มขนาดยาถ้าจำเป็น** ปัญหาที่พบได้บ่อยทางคลินิก คือ การใช้ยาในขนาดต่ำเกินไป เช่น amitriptyline 10 มก./วัน, gabapentin 900 มก./วัน หรือ pregabalin 100 มก./วัน โดยที่ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี หากยังได้ผลลดปวดไม่เป็นที่น่าพอใจควรปรับขนาดยาเพิ่ม และประเมินอีกครั้งเมื่อถึงขนาดยาที่ให้ผลการรักษาโดยเฉพาะ gabapentinoids ที่มีช่วงขนาดยาค่อนข้างกว้าง ส่วน TCAs หรือ SNRIs ควรปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น เช่น amitriptyline 50-75 มก./วัน หรือ duloxetine 60 มก./วัน จึงประเมินผลการรักษา

- **ป้องกันการได้รับ vitamin B6 (pyridoxine) เกินขนาด** การใช้เภสัชภัณฑ์ vitamin B รวมทั้งมี pyridoxine ขนาดสูง (อาจสูงมากถึง 200 มก./เม็ด) เป็นเวลานานโดยไม่มีข้อบ่งชี้จำเป็น มีโอกาสทำให้เกิดอาการพิษจาก pyridoxine ได้ และบางครั้งอาจมีการใช้เภสัชภัณฑ์ที่มี pyridoxine ขนาด 200 มก./เม็ด วันละ 3 ครั้ง หรือได้รับจากหลายแหล่งโดยไม่ตั้งใจ ทั้งในโรงพยาบาลและร้านยา

● ใช้ยาหลายตัวร่วมกันในการรักษาได้หรือไม่?

เนื่องจากมีพยาธิสรีรวิทยาซับซ้อน ในทางปฏิบัติจะพบความหลากหลายในการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม หากใช้ first-line drug ตัวเดียวแล้วได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจ สามารถใช้ยาแก้ปวดหลายตัวร่วมกันได้ตามหลักการ multimodal analgesia แต่ควรให้ยาแก้ปวดที่มีกลไกต่างกัน เช่น gabapentinoid+TCA, gabapentinoid+SNRI, TCA+benfotiamine

● ต้องให้การรักษาไปนานเท่าใดจึงจะหยุดยาได้?

ในปัจจุบันไม่มีคำแนะนำที่จำเพาะเกี่ยวกับระยะเวลาการรักษา แต่อาการ PDNP อาจมีการเปลี่ยนแปลงได้ตามระดับการเสื่อมของเส้นประสาท หากควบคุมความปวดได้ดีเป็นระยะเวลานาน (ความเห็นของผู้เขียนอย่างต่ำประมาณ 6 เดือนขึ้นไป) อาจพิจารณาค่อย ๆ ปรับลดขนาดยาหากผู้ป่วยต้องการ โดยลดขนาดควบคู่กับการติดตามความปวด หากอาการกำเริบ อาจจำเป็นต้องใช้ยาในขนาดเดิมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care.* 2017; 40(1):136-54.
- Kaur M, Misra S, Swarnkar P, Patel P, Das Kurmi B, Das Gupta G, et al. Understanding the role of hyperglycemia and the molecular mechanism associated with diabetic neuropathy and possible therapeutic strategies. *Biochem Pharmacol.* 2023; 215:115723.
- Eid SA, Rumora AE, Beirowski B, Bennett DL, Hur J, Savelieff MG, et al. New perspectives in diabetic neuropathy. *Neuron.* 2023.
- Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2021; 17(7):400-20.
- Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig.* 2017; 8(5):646-55.
- Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, Albert S, Althouse AD, Escobedo J, et al. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes care.* 2013; 36(10):3208-15.
- Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Eng J Med.* 2005; 352(4):341-50.
- Staudt MD, Prabhala T, Sheldon BL, Quaranta N, Zakher M, Bhullar R, et al. Current Strategies for the Management of Painful Diabetic Neuropathy. *J Diabetes Sci Technol.* 2022; 16(2):341-52.
- Thai Association for the Study of Pain. Clinical Guidance for Neuropathic Pain. Bangkok: Thana Press Co. Ltd; 2021.
- Patel R, Dickenson AH. Mechanisms of the gabapentinoids and alpha 2 delta-1 calcium channel subunit in neuropathic pain. *Pharm Res Perspect.* 2016; 4(2):e00205.
- Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy KV, Deer TR, et al. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Med.* 2019; 20(Suppl 1):S2-s12.
- Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;96(6):399-409.
- Chung MK, Campbell JN. Use of Capsaicin to Treat Pain: Mechanistic and Therapeutic Considerations. *Pharmaceuticals (Basel).* 2016; 9(4).
- Price R, Smith D, Franklin G, Gronseth G, Pignone M, David WS, et al. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology.* 2022; 98(1):31-43.

15. Kulkantrakom K, Lorsuwansiri C, Meesawatsom P. 0.025% capsaicin gel for the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial. *Pain Pract.* 13; 13(6):497-503.
16. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2020; 26(1):5-13.
17. Paez-Hurtado AM, Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. Mechanisms of action of vitamin B1 (thiamine), B6 (pyridoxine), and B12 (cobalamin) in pain: a narrative review. *Nutr Neurosci.* 2023; 26(3):235-53.
18. Ziegler D, Papanas N, Schnell O, Nguyen BDT, Nguyen KT, Kulkantrakorn K, et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Investig.* 2021;12(4):464-75.
19. Xie F, Cheng Z, Li S, Liu X, Guo X, Yu P, et al. Pharmacokinetic study of benfotiamine and the bioavailability assessment compared to thiamine hydrochloride. *J Clin Pharmacol.* 2014; 54(6):688-95.
20. Kulkantrakorn K. Pyridoxine-induced sensory ataxic neuronopathy and neuropathy: revisited. *Neurol Sci.* 2014; 35(11):1827-30.
21. Therapeutic Goods Administration (TGA) Australian Government. Peripheral neuropathy with supplementary vitamin B6 (pyridoxine) 2002 [cited 2023 20 August]. Available from: <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/peripheral-neuropathy-supplementary-vitamin-b6-pyridoxine>.
22. Rochette L, Ghibu S, Muresan A, Vergely C. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015; 93(12):1021-7.
23. Hsieh RY, Huang IC, Chen C, Sung JY. Effects of Oral Alpha-Lipoic Acid Treatment on Diabetic Polyneuropathy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Nutrients.* 2023; 15(16).
24. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain.* 2018; 159(10):1932-54.
25. Maida V, Daeninck PJ. A user's guide to cannabinoid therapies in oncology. *Curr Oncol.* 2016; 23(6):398-406.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-035-10-2566

จำนวน 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 27 ตุลาคม 2566

วันที่หมดอายุ: 26 ตุลาคม 2567

เอสทีทรอล (estetrol: E4) ฮอโมนเอสโตรเจนธรรมชาติชนิดใหม่ สำหรับยาคุมกำเนิด

วิลาสินี หิรัญพานิช ชำโต๊ะ

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

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

เอสทีทรอล (estetrol หรือ E4) เป็นเอสโตรเจนรูปแบบธรรมชาติชนิดแรกที่มีความจำเพาะในการกระตุ้นตัวรับเอสโตรเจนชนิดย่อยแอลฟา (estrogen receptor: ER α) ในบริเวณนิวเคลียส โดยไม่มีผลต่อ ER α ที่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ผลของการจับกับตัวรับ ER α ที่มีความจำเพาะส่งผลให้ E4 มีฤทธิ์คล้ายกับเอสโตรเจนชนิดอื่น แต่จัดว่ามีความปลอดภัยค่อนข้างสูง เนื่องจาก E4 มีผลลดความเสี่ยงภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน ไม่มีผลรบกวนการสร้างโปรตีน sex hormone binding globulin (SHBG) และไขมันในตับ ทั้งนี้ยังมีสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดี ถูกดูดซึมได้ดีโดยการรับประทาน กระจายตัวได้ดี โดยจับกับพลาสมาโปรตีนประมาณร้อยละ 46-50 มีค่าครึ่งชีวิตยาวประมาณ 24-32 ชั่วโมง และไม่ถูกเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์ชนิดอื่น ดังเช่นเอสตราไดออล (estradiol: E2) ที่ถูกเปลี่ยนเป็นสาร E1 และสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน นอกจากนี้ E4 ยังไม่ผ่านกระบวนการเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (CYP450) จึงลดโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาชนิดอื่น ปัจจุบัน E4 ได้รับการรับรองขึ้นทะเบียนใช้ประโยชน์เป็นยาเม็ดคุมกำเนิดในหลายประเทศของยุโรป และอเมริกา โดยใช้ E4 ขนาด 15 มิลลิกรัม ร่วมกับโปรเจสติน (progestins) ชนิดดรอสปีรีโนน (drospirenone) ขนาด 3 มิลลิกรัม ในรูปแบบยาเม็ดคุมกำเนิดจำนวน 28 เม็ด (มีตัวยา/ไม่มีตัวยา: 24/4 เม็ด) ผลการวิจัยทางคลินิกพบว่ายาคุมกำเนิดที่มี E4/drospirenone เป็นส่วนประกอบให้ประสิทธิภาพดีในการคุมกำเนิด ลดความเสี่ยงการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน และลดโอกาสเกิดมะเร็งเต้านมได้ดีกว่าเอสโตรเจนชนิดอื่น โดยก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่ำ ซึ่งอาการที่พบ ได้แก่ ภาวะเลือดออกระหว่างรอบเดือน ปวดศีรษะ และเป็นสิว เป็นต้น ปัจจุบันกำลังมีการวิจัยทางคลินิกเพื่อพัฒนายา E4 ใช้ในการรักษาและทดแทนภาวะขาดฮอร์โมนเพศหญิงในหญิงวัยหมดประจำเดือน

คำสำคัญ : เอสทีทรอล (estetrol), E4, ดรอสปีรีโนน (drospirenone), ยาเม็ดคุมกำเนิด

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถ ดังนี้

1. อธิบายสมบัติทางเภสัชวิทยาของ estetrol
2. อธิบายความแตกต่างระหว่าง estetrol กับเอสโตรเจนชนิดอื่น
3. อธิบายประโยชน์ในการใช้ ข้อบ่งใช้ ข้อห้ามใช้ และข้อควรระวังการใช้ estetrol

บทนำ (Introduction)

เอสโตรเจน (estrogen) เป็นฮอร์โมนเพศหญิงที่ถูกค้นพบมานานกว่า 100 ปี ถูกนำมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์อย่างกว้างขวาง ทั้งในรูปแบบธรรมชาติและสังเคราะห์ เช่น ใช้คุมกำเนิด ทดแทนฮอร์โมนในหญิงวัยหมดประจำเดือน ใช้เพื่อทดแทนในหญิงที่ขาดฮอร์โมนก่อนวัยหมดประจำเดือน การรักษาโรคกระดูกพรุน เป็นต้น อย่างไรก็ตามผลการใช้เอสโตรเจนทั้งในรูปแบบธรรมชาติและสังเคราะห์ก่อให้เกิดความเสี่ยงหลายประการ เช่น ภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thromboembolic events: VTEs) มะเร็งเต้านม (breast cancer) การรบกวนการสังเคราะห์โปรตีนและไขมันที่ตับ เป็นต้น^{1,2}

“เอสทிரอล (estetrol หรือ E4)” ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1965 เป็นฮอร์โมนเอสโตรเจนรูปแบบธรรมชาติ ซึ่งสังเคราะห์ได้จากตับของทารก (fetal liver) ขณะอยู่ในครรภ์^{1,2} และสามารถผ่านออกมาทางรก จึงสามารถพบฮอร์โมนชนิดนี้ได้ในปัสสาวะของหญิงตั้งครรภ์ โดยมีความเข้มข้นสูงสุดในเลือดปริมาณมากกว่า 1.2 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งสูงกว่าระดับที่พบในหญิงตั้งครรภ์มากกว่า 10 เท่า¹ estetrol เป็นฮอร์โมนที่พบได้เฉพาะในมนุษย์ ไม่พบในสัตว์ประเภทอื่น เช่น หนูแรท (rat) หนูไมซ์ (mice) และกระต่าย แม้จนถึงปัจจุบันยังไม่พบบทบาทและหน้าที่ที่แน่ชัดเกี่ยวกับสรีรวิทยาที่จำเพาะของฮอร์โมนชนิดนี้กับการเติบโตของทารกในครรภ์

อย่างไรก็ตามการที่พบฮอร์โมนชนิดนี้ในระดับสูงในเลือดสามารถบ่งชี้ถึงความปลอดภัยของฮอร์โมนชนิดนี้ต่อร่างกาย^{1,2}

Estetrol เป็นฮอร์โมนจากธรรมชาติเช่นเดียวกับ “เอสโตรน (estrone หรือ E1)” ซึ่งพบได้ในร่างกายตลอดชีวิต และจัดเป็นฮอร์โมนชนิดหลักที่พบได้แม้หลังจากภาวะหมดประจำเดือน “เอสตราไดอล (estradiol หรือ E2)” อันเป็นฮอร์โมนรูปแบบธรรมชาติที่ออกฤทธิ์แรงที่สุด ซึ่งสร้างจากรังไข่ในเพศหญิง และ “เอสโตรอล (estriol หรือ E3)” ที่สร้างจากรกและเป็นชนิดที่พบมากที่สุดระหว่างตั้งครรภ์ ทั้งนี้ E4 มีชื่อเรียกทางเคมีว่า 15-hydroxyethylol หรือ oestra-1,3,5(10)-trien-3,15-16,17-tetrol ซึ่งในโครงสร้างโมเลกุลประกอบด้วยหมู่ไฮดรอกซิล (OH) จำนวน 4 หมู่

ในปัจจุบัน E4 ถูกใช้ร่วมกับฮอร์โมนดรอสปิรโนน (drospirenone) ซึ่งเป็นฮอร์โมนสังเคราะห์ประเภทโปรเจสติน (progestins) เพื่อใช้เป็นยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานแบบฮอร์โมนรวม (combined oral contraceptives: COCs) โดยยาสูตรนี้ได้รับการขึ้นทะเบียนยาแล้วในหลายประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป แคนาดา และออสเตรเลีย ตั้งแต่เดือนเมษายน ปี ค.ศ. 2021 และปัจจุบันอยู่ระหว่างการศึกษเพื่อพัฒนาใช้เป็นฮอร์โมนทดแทนสำหรับหญิงวัยหมดประจำเดือน (menopausal hormone therapy)¹⁻⁴ เนื่องจาก E4 ออกฤทธิ์จำเพาะในการจับกับตัวรับเอสโตรเจน (estrogen receptor: ER) โดยแม้มีความชอบจับ (affinity) กับ ER ต่ำกว่าเอสโตรเจนชนิดอื่น แต่ก็สามารถก่อให้เกิดฤทธิ์เหมือนเอสโตรเจน (estrogenic effect) โดย E4 มีฤทธิ์เด่นแตกต่างกับเอสโตรเจนชนิดอื่นคือ สามารถจับอย่างจำเพาะกับ ER α เฉพาะที่อยู่ในนิวเคลียส ซึ่งมีผลลดความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์หลายชนิด (กล่าวถึงรายละเอียดในส่วนถัดไป) เช่น ลดความเสี่ยงการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันและมะเร็งเต้านม รวมทั้งไม่รบกวนการสังเคราะห์โปรตีนบางชนิด และไขมันในตับ ดังนั้นจัดว่า E4 เป็นชนิดฮอร์โมนชนิดใหม่ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างจากเอสโตรเจน

ชนิดอื่น มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูง¹⁻⁴ บทความนี้จึงรวบรวมสมบัติทางเภสัชวิทยา ประโยชน์ในการรักษา ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก ข้อพึงระวังการใช้ยา และอันตรกิริยาระหว่างยาของ E4

เภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์ของเอสโตรเจนทั่วไป

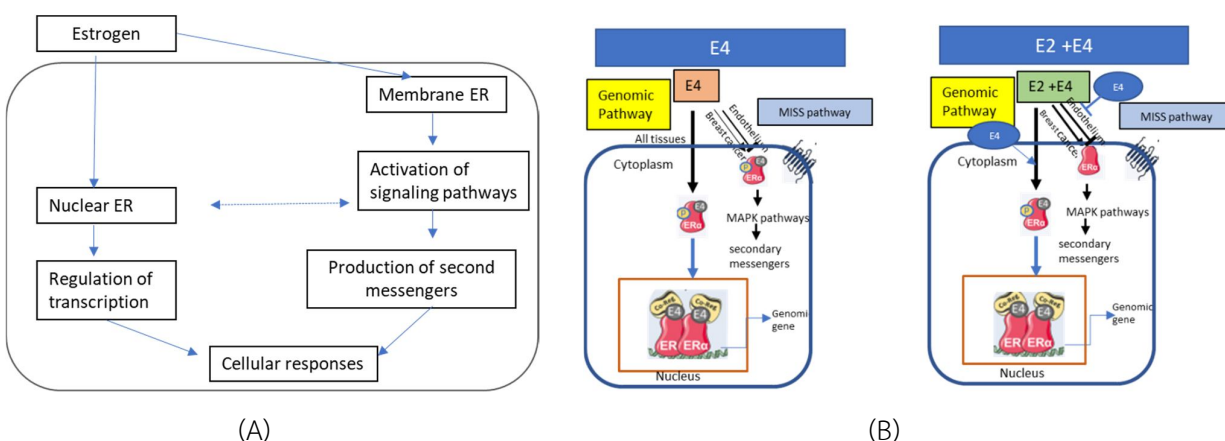
ข้อมูลจากหลายการศึกษา¹⁻⁴ ให้ผลสอดคล้องกันว่า E4 มีฤทธิ์คล้ายฮอร์โมนเอสโตรเจน โดยสามารถออกฤทธิ์ผ่านการกระตุ้น estrogen receptor ได้ทั้ง ER ชนิดย่อยแอลฟา (ER α) และบีตา (ER β) โดยมีความชอบจับกับ ER α มากกว่า ER β ประมาณ 4 ถึง 5 เท่า^{1,2} อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบกับเอสโตรเจนชนิด E2 ซึ่งเป็นเอสโตรเจนรูปแบบธรรมชาติที่มีฤทธิ์แรงที่สุด พบว่า E4 มี affinity ต่อ ER α ต่ำกว่า E2 ประมาณ 25 เท่า จึงแสดงฤทธิ์ estrogenic effect ต่ำกว่า E2 ดังแสดงในรูปที่ 1A ER เป็นตัวรับชนิดนิวเคลียร์ (nuclear receptor) พบได้ในนิวเคลียสของเซลล์เป้าหมายเป็นส่วนใหญ่ และสามารถพบได้ในไซโตพลาสซึม (cytoplasm) และไมโทคอนเดรีย (mitochondria) โดยเอสโตรเจนออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับรีเซปเตอร์ผ่านทางจีโนมิก (genomic pathway) และทางอื่นที่ไม่ใช่จีโนมิก (non-genomic pathways) โดยการออกฤทธิ์ผ่าน genomic pathway หรือเรียกว่า classic estrogen signaling เป็นการออกฤทธิ์หลัก กระบวนการนี้เกิดขึ้นหลังจาก estrogen จับกับ ligand-binding domain (LBD) บน ER แล้วจะเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (conformational changes) ในรีเซปเตอร์ เกิดการเข้าคู่ (dimerization) และรวมตัวกับ co-regulators เป็น estrogen/ER complexes จากนั้นจะย้ายตำแหน่งไปที่นิวเคลียสและจับโดยตรงกับ estrogen-responsive element (ERE) บน DNA เพื่อควบคุมกระบวนการถอดรหัส (transcription) ของยีนที่ส่งผลต่อการแสดงฤทธิ์ของเซลล์^{2,3}

นอกจากการออกฤทธิ์ผ่าน genomic signaling แล้ว เอสโตรเจนยังสามารถออกฤทธิ์ผ่าน non-genomic signaling

ซึ่งอาจเรียกอีกชื่อว่า extranuclear หรือ membrane-initiated steroid signaling (MISS) ได้ โดยมีตำแหน่งการออกฤทธิ์ผ่านตัวรับ ER ที่พลาสมาเมมเบรน (plasma membrane) หรือ cytoplasm หลังจากเอสโตรเจนจับกับ ER แล้วจะก่อให้เกิดการกระตุ้นส่งสัญญาณภายในเซลล์ (intracellular signaling pathways) อย่างรวดเร็วผ่านการกระตุ้น mitogen-activated protein kinase (MAPK) หรือ phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) pathways และส่งผลต่อเนื่องในการกระตุ้นการสังเคราะห์โมเลกุลส่งสัญญาณที่สอง (secondary messengers) เช่น cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ไนตริกออกไซด์ (nitric oxide: NO) การนำเข้าสู่ของแคลเซียม เป็นต้น จนมีผลเหนี่ยวนำการตอบสนองของเซลล์ต่อการมีชีวิต และการเพิ่มจำนวน (cell survival and proliferation) ซึ่งเชื่อว่าผลการกระตุ้นการเติบโตของเซลล์นี้เองส่งผลเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมและเยื่อบุผนังมดลูก และภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน^{1,2}

กลไกการออกฤทธิ์ของ E4

E4 มีความจำเพาะเจาะจงในการกระตุ้นตัวรับชนิด ER α ที่นิวเคลียสโดยมีความชอบต่ำในการจับกับตัวรับของ glucocorticoids, progesterone และ testosterone^{1,2,5} แม้เมื่อเทียบกับ E2 แล้ว E4 มีความชอบจับกับ ER α และ ER β ต่ำกว่า E2 อย่างไรก็ตามการที่ E4 มีความจำเพาะต่อการกระตุ้น ER α ผ่านทาง classic genomic pathway มากกว่า non-genomic signaling pathways ทำให้ผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า E4 สามารถทำให้เกิดผลเหมือนเอสโตรเจนที่กระดูก มดลูก สมอ และอวัยวะอื่นๆ ได้เช่นเดียวกับ E2 เช่น กระตุ้นการหนาตัวของเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูก (vaginal epithelial proliferation) การสร้างสารหล่อลื่นโพรงมดลูก การป้องกันการสลายตัวของกระดูก การปกป้องหัวใจ การสร้างสมดุลของพลังงานและระดับน้ำตาลในเลือด และการกระตุ้นการตกไข่ เป็นต้น^{2,3}



รูปที่ 2 การกระตุ้นตัวรับเอสโตรเจนแบบ genomic และ non-genomic signaling ในนิวเคลียสและที่เซลล์เมมเบรน (A) (เอกสารอ้างอิงหมายเลข 2) และ signaling pathway ของฮอร์โมน estradiol (E2) และ estrol (E4) ต่อการจับกับตัวรับ ER α (B) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3)

คำย่อ : ER: estrogen receptor; ERE: estrogen responsive element; MAPK: mitogen-activated protein kinase; P: phosphate; Co-Reg: co-regulator; MISS: membrane-initiated steroid signaling

ดังแสดงในรูปที่ 1B E2 ออกฤทธิ์กระตุ้น ER α ทั้งที่บริเวณนิวเคลียสและเซลล์เมมเบรน ส่วน E4 ออกฤทธิ์จำเพาะผ่าน ER α ในนิวเคลียส แต่มีฤทธิ์ต้าน ER α ที่เซลล์เมมเบรน (ER α -dependent MISS pathway หรือ non-genomic pathway) ทำให้ E4 ถูกจัดให้เป็นสารออกฤทธิ์ใหม่ (new active substance: NAS) โดยองค์การยาแห่งสหภาพยุโรป (European Medicines Agency: EMA) โดยจัดเป็นฮอร์โมนเอสโตรเจนรูปแบบธรรมชาติชนิดแรกที่มีความจำเพาะในการจับกับตัวรับ ER เฉพาะตำแหน่งที่อยู่ในเนื้อเยื่อ (native estrogen with specific action in tissues: NEST) ที่เป็นสมบัติเด่นและแตกต่างจากการออกฤทธิ์ของเอสโตรเจนชนิดอื่นและเอสโตรเจนสังเคราะห์กลุ่ม selective estrogen receptor modulators (SERMs)^{1,6} ความแตกต่างของสมบัติของ E4 กับ E2 และเอthinyl เอสตราไดโอด (ethynyl estradiol: EE) ที่เป็นเอสโตรเจนชนิดสังเคราะห์ แสดงในตารางที่ 1

นอกจากนั้นผลจากการศึกษาทางคลินิกพบว่า E4 มีสมบัติทางเภสัชวิทยาที่เหนือกว่าเอสโตรเจนชนิดอื่นหลายประการ ได้แก่

1. มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเซลล์มะเร็งชนิด breast epithelial cells และ breast cancer cells ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับเอสโตรเจนชนิดอื่น เนื่องจาก E4 ไม่มีผลต่อ ER α ใน MISS pathway หรือเรียกได้ว่า E4 มีฤทธิ์ต้านบางส่วน (partial antagonistic activity) ต่อ ER α ที่อยู่ที่เซลล์เมมเบรน (membrane-initiated steroid signaling) ซึ่งมีผลลดการสร้างสาร secondary messengers และนำสู่การกระตุ้น MAPK pathway ที่อาจมีผลต่อการเกิดมะเร็งเต้านมชนิด ER+breast cancer นอกจากนั้นผลการศึกษาพบว่า E4 มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ tyrosine kinase Src ในเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยง ซึ่งอาจส่งผลให้ E4 มีโอกาสก่อให้เกิดมะเร็งเต้านมน้อยกว่าเอสโตรเจนรูปแบบอื่น^{2,3}

2. มีผลคล้ายเอสโตรเจนที่ต่ำ ดังนั้นจึงไม่มีผลรบกวนการสังเคราะห์การสร้างโปรตีนที่ตับชนิด sex hormone binding globulin (SHBG) ซึ่งเป็นโปรตีนนำส่ง (carrier protein) ที่สร้างในตับ สามารถจับกับเอสโตรเจนได้ ดังนั้นระดับ SHBG ในเลือดจึงใช้บ่งบอกปริมาณ และการแสดงฤทธิ์ของเอสโตรเจน นอกจากนั้นยังใช้เป็นค่าบ่งชี้แสดงความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน (venous

thromboembolism events: VTEs) ได้ E4 ที่มีผลลด SHBG ในเลือดโดยสัมพันธ์กับขนาดยา ซึ่งบ่งชี้ผลของ E4 ต่อการลดการทำงานของตับในการสังเคราะห์ SHBG^{1,2}

3. ไม่มีผลรบกวนสมดุลของกระบวนการแข็งตัวของเลือด (hemostasis) ทำให้ E4 มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน ต่ำกว่าเอสโตรเจนชนิดอื่น เนื่องจาก E4 ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (CYP450) ให้เป็นรูปสารออกฤทธิ์รูปแบบอื่น (โดยเฉพาะ E1) ดังเช่น estradiol ที่เปลี่ยนแปลงโดย CYP3A5*1 allele ได้เป็น E1 ซึ่งสัมพันธ์กับการกระตุ้นการสร้างสารทอมบิน (thrombin)

ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการแข็งตัวของเลือด^{1,2}

4. E4 มีความจำเพาะเจาะจงในการกระตุ้นเฉพาะ ER α ในนิวเคลียส ทั้งนี้การศึกษาใน transgenic mice ที่มี ER α เฉพาะที่เซลล์เมมเบรน พบว่าเมื่อถูกกระตุ้นด้วยสาร propyl-pyrazole-triol ซึ่งเป็น selective ER α agonist ที่เมมเบรน จะมีผลเพิ่มการสังเคราะห์และการแสดงออกของยีนเกี่ยวกับการสังเคราะห์ไขมัน และเพิ่มระดับไขมันหลายชนิด เช่น โคเลสเตอรอล (cholesterol) ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) และกรดไขมันในตับ เป็นต้น ดังนั้น E4 จึงไม่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในตับ⁷

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบสมบัติระหว่าง estradiol (E2), ethynyl estradiol (EE) และ estetrol (E4)^{1,2,8}

สมบัติ	Estradiol (E2)	Ethynyl estradiol (EE)	Estetrol (E4)
แหล่งกำเนิด	รูปแบบธรรมชาติสังเคราะห์ได้ในร่างกาย เช่น รังไข่ corpus luteum รก ต่อมหมวกไต ตับ ผนังมดลูก เนื้อเยื่อไขมัน เป็นต้น	สังเคราะห์	สังเคราะห์ได้ในตับของทารกในระหว่างตั้งครรภ์
เภสัชจลนศาสตร์	จับกับ ER α และ ER β ทั้งที่บริเวณนิวเคลียส และเซลล์เมมเบรน	จับกับ ER α และ ER β ทั้งที่บริเวณนิวเคลียส และเซลล์เมมเบรน	ออกฤทธิ์จำเพาะกับ ER α ในนิวเคลียสมากกว่าที่เซลล์เมมเบรน
การดูดซึมจากการรับประทาน	ต่ำแต่ดูดซึมดีขึ้นเมื่อใช้ในรูปแบบ micronized estrogen	สูง	สูง
เมแทบอลิซึม	ถูกเปลี่ยนเป็น E1 และ E3	ถูกเปลี่ยนเป็น E1 และ E3	ถูกเปลี่ยนสภาพผ่าน phase 2 โดยไม่ผ่านเอนไซม์ CYP450 และไม่มี การเปลี่ยนแปลงเป็นสารอื่น แล้วถูกขับออกทางปัสสาวะ
ค่าครึ่งชีวิต	ประมาณ 1-2 ชม. แต่หากเป็นชนิด micronized E2 มีค่าครึ่งชีวิต 10-12 ชม.	12 ชม.	24-32 ชม.
ขนาดที่ใช้สำหรับเป็นยาคุมกำเนิด	20-50 ไมโครกรัม	1-3 มก.	15 มก.
โปรเจสตินที่ใช้ร่วมด้วยสำหรับเป็นยาเม็ดคุมกำเนิด	Dienogest	Levonorgestrel, norethisterone acetate, desogestrel, cyproterone acetate, drospirenone	Drospirenone

คำย่อ : ER: estrogen receptor; E1: estrone; E2: estradiol; E3: estriol; E4: estetrol; EE: ethynyl estradiol; CYP450: cytochrome P450

เภสัชจลนศาสตร์

E4 ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วหลังจากรับประทาน โดยมีเวลาที่ความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดสูงที่สุด (T_{max}) ระหว่าง 0.25-5 ชั่วโมง ค่าชีวอนุเคราะห์ (bioavailability) ประมาณร้อยละ 76 ถึง 85 จับกับพลาสมาโปรตีนประมาณร้อยละ 46 ถึง 50 โดยไม่จับและรบกวนการสังเคราะห์โปรตีนชนิด SHBG ในตับ ซึ่งต่างจาก E2 จึงจัดได้ว่า E4 เป็นเอสโตรเจนชนิดแรกที่ไม่จับกับโปรตีน (non-protein bound estrogen) จึงสามารถกระจายตัวในร่างกายได้สูงกว่าเอสโตรเจนรูปแบบอื่น นอกจากนั้นยังไม่ผ่านกระบวนการ enterohepatic recirculation ดังเช่นเอสโตรเจนชนิดอื่นจึงลดความเสี่ยงในการเกิดการอุดตันของท่อน้ำดีและสามารถกระจายตัวในร่างกายอย่างรวดเร็ว⁹

ค่าครึ่งชีวิต ($T_{1/2}$) ในการกำจัด E4 อยู่ระหว่าง 24-32 ชม. ซึ่งนานกว่า E2 ในรูปแบบธรรมชาติและรูปแบบ micronized ที่มี $T_{1/2}$ ประมาณ 1-2 และ 10-12 ชม. ตามลำดับ E4 ถูกเปลี่ยนแปลงด้วย phase 2 ในตับผ่านเอนไซม์ uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7 ด้วยกระบวนการกลูคูโรนิเดชัน (glucuronidation) เกิดเป็นสารชนิด E4-16-glucuronide ซึ่งส่วนใหญ่ (ร้อยละ 69) ถูกขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก และร้อยละ 22 ถูกขับออกทางอุจจาระในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง^{2,9}

E4 แตกต่างกับ E2 และสารสังเคราะห์ชนิด ethynyl estradiol คือ E4 ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP450 จึงลดความเสี่ยงการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาชนิดอื่น ไม่มีการเปลี่ยนรูปแบบเป็นสารออกฤทธิ์ชนิดอื่น เช่น E3, E2 และ E1 ที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดความเสี่ยงภาวะหลอดเลือดอุดตัน รวมทั้งไม่ถูกเปลี่ยนเป็น hydroxylated metabolites ที่เป็นสารต้นแบบของ quinone estrogen ที่มีผลเกี่ยวข้องกับการทำลาย DNA และสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านม⁸

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและประโยชน์

ยับยั้งกระบวนการตกไข่ในการป้องกันการตั้งครรภ์

เมื่อใช้ E4 เมื่อใช้ร่วมกับฮอร์โมนโปรเจสตินในยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการตกไข่ (ovulation) โดยกดการสร้างฮอร์โมน LH และ FSH ในรังไข่ โดยมีฤทธิ์แปรผันตามขนาดยา (dose-dependent) ปัจจุบันใช้ E4 ขนาด 15 มก. ร่วมกับ drospirenone (DRSP) ขนาด 3 มก. ในรูปแบบ 28 เม็ด (มีตัวยา/ไม่มีตัวยา: 24/4 เม็ด) ในการเป็นยาเม็ดคุมกำเนิดในหลายประเทศ ผลการศึกษาทางคลินิกระยะ 3 เป็นการวิจัยแบบพหุสถาบัน (multicenter) และเป็นการทดลองแบบเปิด (open-label) ในกลุ่มตัวอย่างเพศหญิงจำนวน 1,553 คน อายุระหว่าง 18-50 ปี มีเพศสัมพันธ์และรอบเดือนปกติ และมีค่าดัชนีมวลกาย (body mass index: BMI) ต่ำกว่า 35 กก./ม² ใช้ยาคุมกำเนิดสูตรผสมที่มี E4 ขนาด 15 มก. ร่วมกับ drospirenone ขนาด 3 มก. ติดต่อกันนาน 13 รอบ ผลการศึกษาพบว่าอัตราการตั้งครรภ์ (Pearl Index) มีค่าเท่ากับ 0.47 ต่อ 100 คน ต่อปี (95% CI=0.15-1.11) มีเลือดประจำเดือนออกตามเวลาต่อรอบ (schedule bleeding per cycle) คิดเป็นร้อยละ 91.9 ถึง 94.4 โดยมีค่าเฉลี่ยช่วงเวลาที่มีเลือดระหว่างรอบเดือน ระหว่าง 4 ถึง 5 วัน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ คิดเป็นร้อยละ 23.5 โดยอาการจะดีขึ้นหลังใช้ยาติดต่อกันนานประมาณ 6 รอบ นอกจากนั้นพบอาการปวดศีรษะ มีเลือดกะปริบกะปรอยระหว่างรอบเดือน และเป็นสิว คิดเป็นร้อยละ 7.7, 5.5 และ 4.2 ตามลำดับ⁴

บรรเทาอาการแสดงเกี่ยวกับภาวะหมดประจำเดือน (vasomotor symptoms: VMS)

ในหญิงวัยหมดประจำเดือน (menopause) E4 มีฤทธิ์บรรเทาอาการร้อนวูบวาบ (hot flash) และด้านการเพิ่มขึ้น

ของอนุกรมมีร่างกายโดยมีฤทธิ์แปรผันตามขนาดยา อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพในการลดอาการ VMS ต่ำกว่า E2 ประมาณ 10 เท่า การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 2 (E4Relief trial) ซึ่งศึกษาผลของ E4 ในการรักษาอาการร้อนวูบวาบในหญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 257 คน อายุระหว่าง 40-65 ปี ที่มีอาการแสดงของอาการร้อนวูบวาบระดับปานกลางถึงรุนแรง และได้รับการรักษาด้วย E4 ขนาด 2.5, 5, 10 และ 15 มก. ติดต่อกันนาน 12 สัปดาห์ ผู้วิจัยดำเนินการติดตามอาการผ่านการบันทึกข้อมูลอาการแสดงประจำวันในสัปดาห์ที่ 4 และ 12 ตามลำดับ พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาด้วย E4 ขนาด 15 มก. มีอาการร้อนวูบวาบน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และมีคุณภาพชีวิตเพิ่มขึ้น ขณะนี้มีการศึกษาคลินิกเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความเป็นไปได้ในการใช้ E4 ขนาด 15-20 มก. เพื่อเป็นทางเลือกในการใช้รักษาอาการแสดงต่างๆ ที่เกี่ยวกับภาวะหมดประจำเดือน¹⁰

ผลต่อกระดูก

ผลการศึกษาในหลอดทดลองไม่พบฤทธิ์ของ E4 ในการกระตุ้นการเติบโตของเซลล์กระดูก (osteoblastic cell proliferation) แต่การทดลองในสัตว์ทดลองพบว่า E4 อาจมีผลกระตุ้นการสร้างเนื้อกระดูก แต่ประสิทธิภาพจะต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ E2 ดังนั้นฤทธิ์ของ E4 ในการรักษาภาวะกระดูกพรุนจึงต้องติดตามผลการศึกษาทางคลินิกต่อไป

ผลต่อเซลล์เต้านม

E4 มีผลต่ำในการกระตุ้นการเติบโตของเซลล์เต้านม (breast epithelial cell proliferation) โดยเมื่อเทียบกับ E2 แล้ว E4 มีฤทธิ์กระตุ้นเซลล์เต้านมปกติและเซลล์มะเร็งเต้านม ต่ำกว่า E2 ประมาณ 100 เท่า¹¹ การศึกษาโดยให้ E4 ขนาด (0.5, 1, 3 หรือ 10 มก./กก./วัน) เปรียบเทียบกับ E2 ขนาด 3 มก./กก./วัน ในหนูทดลองที่ถูกตัดรังไข่ (ovariectomized immunodeficient mice) และ ผัง

เซลล์มะเร็งเต้านมชนิด MCF-7 พบว่าหลังจาก 5 สัปดาห์ E2 มีฤทธิ์กระตุ้นการเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านม โดยทำให้ขนาดของก้อนมะเร็งใหญ่กว่ากลุ่มควบคุมประมาณ 5 เท่า ขณะที่เมื่อให้ E4 ในขนาดต่ำ (0.5 มก./กก./วัน) พบผลไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ไม่เกิดมะเร็ง ผลการศึกษาพบว่าเฉพาะหนูทดลองที่ได้รับ E4 ขนาดสูง (10 มก./กก./วัน) เท่านั้นที่ให้ผลกระตุ้นการเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมเทียบกับ E2 นอกจากนั้นการใช้ E2 ร่วมกับ E4 พบว่า E4 มีผลลดการเกิดมะเร็งเต้านมได้ประมาณร้อยละ 50 เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ E2 เพียงชนิดเดียว⁸

ผลต่อระดับไขมันและกระบวนการเมแทบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต

E4 ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันและกระบวนการเมแทบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต ผลการศึกษาในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับ E4 ขนาด (2.5, 5, 10 และ 15 มก.) ติดต่อกันนาน 12 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ E4 ทุกขนาด มีผลเพิ่มระดับ HDL-cholesterol และไม่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับไตรกลีเซอไรด์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตาม E4 มีผลทำให้ LDL-cholesterol และ total cholesterol เพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม นอกจากนั้นไม่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหาร โดยพบว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ E4 ขนาดสูง (10 และ 15 มก.) และมีผลทำให้ค่า hemoglobin A1c ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁰

ผลต่อการสร้างโปรตีนในตับและกระบวนการสมดุลของแข็งตัวของเลือด

E4 ส่งผลกระทบต่อระดับ SHBG ต่ำกว่าเอสโตรเจนชนิดอื่น โดยจากข้อมูลผลการศึกษาในหลอดทดลองในเซลล์ตับเพาะเลี้ยง ที่มี ER α พบว่า E4 ความเข้มข้นระหว่าง 0.1-1,000 นาโนโมลาร์ ไม่มีผลในการกระตุ้นการสังเคราะห์ SHBG ซึ่งให้ผลตรงข้ามกับ EE, E2 และ E3 ที่มีผลกระตุ้น

การสังเคราะห์ SHBG¹² อย่างไรก็ตามผลการศึกษาทางคลินิกในหญิงวัยหมดประจำเดือน (E4Relief trial)¹⁰ พบว่า E4 เพิ่มระดับ SHBG เล็กน้อย เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนได้รับ E4 โดยฤทธิ์แปรผันตามขนาดยา (เพิ่มขึ้นร้อยละ 10.3, 23.3, 61.8 และ 99.4 สำหรับกลุ่มที่ได้รับ E4 ขนาด 2.5, 5, 10 และ 15 มก. ตามลำดับ) อย่างไรก็ตามผลจากกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ E4/DRSP ติดต่อกันนาน 6 รอบการรักษา มีผลเพิ่มระดับ SHBG ร้อยละ 55 ซึ่งต่ำกว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาคุมกำเนิดที่ EE/DRSP ที่พบว่าระดับ SHBG เพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 251¹³

ผลอื่นๆ

ผลต่อระบบอื่นๆ เช่น ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด พบว่า E4 ไม่มีผลเด่นชัดต่อระบบการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด เช่น ไม่มีผลต่อการสังเคราะห์สาร nitric oxide และการขยายตัวของหลอดเลือด นอกจากนี้ ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า E4 ไม่มีผลต่อระดับแองจิโอเทนซินोजิน (angiotensinogen) ซึ่งเป็นข้อดีในการไม่มีผลเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัวและความดันโลหิต^{1,2,8}

อาการไม่พึงประสงค์

ผลการศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครที่รับประทาน E4 ขนาด 20, 40 และ 60 มก. ติดต่อกันนาน 12 สัปดาห์ พบว่ามีความปลอดภัย โดยอาการไม่พึงประสงค์จะสัมพันธ์กับขนาดยา ผลการศึกษาทางคลินิกชื่อการศึกษา FREEDOM trials ที่ดำเนินการวิจัยในอเมริกา/แคนาดา และในยุโรป/รัสเซีย^{4,15} พบว่าหญิงที่ใช้ยาคุมกำเนิดที่มีส่วนผสมของ E4 และ drospirenone สามารถทนต่อยาได้และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง จากผลการศึกษาสรุปได้ว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ เลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดในระหว่างรอบเดือน (metrorrhagia) ซึ่งเป็นอาการที่พบได้มากที่สุด นอกจากนี้พบอาการเป็นสิว ปวดศีรษะ เลือดออกจากช่องคลอด (vaginal hemorrhage) ปวดท้องประจำเดือน คัดตึงเต้านม น้ำหนักขึ้น ลดความรู้สึกทางเพศ

คลื่นไส้ อาเจียน และอารมณ์แปรปรวน เป็นต้น และอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและทำให้ต้องหยุดใช้ยา ได้แก่ ส่งเสริมความรุนแรงของอาการซึมเศร้า ท้องนอกมดลูก (ectopic pregnancy) และ venous thromboembolism ในการศึกษาทางคลินิกพบอาสาสมัคร 1 ราย ใน 32 ราย ที่รับประทาน E4 ขนาด 75 มก. ร่วมกับ drospirenone ขนาด 15 มก. ติดต่อกันนาน 10 วัน ที่พบภาวะผิดปกติของหลอดเลือดดำที่ขาขวาด้านหลัง¹⁴ นอกจากนี้ในการใช้ทางคลินิกยังต้องระวังภาวะระดับโปแตสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) จาก drospirenone เนื่องจากฤทธิ์ยับยั้งฮอร์โมนมินเนอราโลคอร์ติคอยด์ (anti-mineralocorticoid)¹⁴⁻¹⁶

ข้อควรระวัง ข้อห้ามใช้ และอันตราย

ระหว่างยา

E4 มีข้อห้ามใช้ และข้อควรระวังเช่นเดียวกับเอสโตรเจนชนิดอื่นคือ หลีกเลี่ยงในผู้ที่แพ้ยาหรือส่วนประกอบของยา และผู้ที่มีโรคหรือประวัติครอบครัวเป็นโรคเกี่ยวกับภาวะหลอดเลือดอุดตัน เช่น ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (deep vein thrombosis) หรือภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism) เป็นต้น รวมทั้งควรระวังในผู้ที่มิโรคร่วมด้วยที่อาจส่งเสริมความรุนแรงของภาวะหลอดเลือดอุดตัน เช่น ความดันโลหิตสูง โรคเกี่ยวกับความผิดปกติของหลอดเลือด โรคอ้วน รวมทั้งโรคอื่น ได้แก่ โรคตับชนิดรุนแรง มะเร็งมดลูก มะเร็งเต้านม เลือดออกในช่องคลอดแบบผิดปกติ ปวดศีรษะไมเกรน และโรคไต เป็นต้น และควรระวังในหญิงอายุมากกว่า 30 ปีที่สูบบุหรี่จัด เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่รุนแรง¹⁴

แม้ E4 จะไม่ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP450 อย่างไรก็ตามการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีส่วนผสมของ E4 ร่วมกับ drospirenone ซึ่งถูกเปลี่ยนแปลงผ่าน CYP3A4 ทำให้ต้องระวังการเกิดอันตรกิริยากับยาชนิดอื่นที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP3A4 เช่น simvastatin, ketoconazole และ ritonavir เป็นต้น^{1,2,14,16}

ประโยชน์ทางการแพทย์ที่คาดว่าจะใช้ ในอนาคต

ปัจจุบัน E4 มีข้อบ่งใช้เดียวที่ได้รับการขึ้นทะเบียน ได้แก่ การใช้เป็นยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีส่วนผสมของ E4 ร่วมกับ drospirenone โดยได้รับการรับรองในอเมริกาและแถบยุโรป โดยใช้เป็นยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานที่มีตัวยาจำนวน 24 เม็ด (แต่ละเม็ดประกอบด้วย E4 ขนาด 14.2 มก. ซึ่งมีปริมาณเทียบเท่ากับ estetrol monohydrate ขนาด 15 มก. ร่วมกับ drospirenone ขนาด 3 มก.) และไม่มีเม็ดยา 4 เม็ด นอกจากนี้กำลังมีการวิจัยเพื่อพัฒนา E4 เพื่อใช้เป็นฮอร์โมนทดแทนในหญิงวัยหมดประจำเดือน และกำลังมีการวิจัยทดสอบความเป็นไปได้ในการใช้ร่วมกับ E2 เพื่อมุ่งหวังฤทธิ์ต้านมะเร็งเต้านมจาก E2 เป็นต้น

สรุป

E4 เป็นเอสโตรเจนรูปแบบธรรมชาติชนิดแรกที่มีความจำเพาะในการกระตุ้น nuclear ER α แม้จะมีฤทธิ์ต่ำกว่าเอสโตรเจนชนิดอื่น แต่ยังให้ผลเหมือนเอสโตรเจนชนิดอื่น และจัดว่าเป็นเอสโตรเจนชนิดที่มีความปลอดภัย เนื่องจากมีข้อดีหลายประการ ได้แก่ ลดความเสี่ยงภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน ลดโอกาสเกิดมะเร็งเต้านม ไม่มีผลกระทบต่อการสร้างโปรตีน และไขมันในตับ ลดโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาชนิดอื่น เป็นต้น ใช้ประโยชน์ในการเป็นยาเม็ดคุมกำเนิดร่วมกับ drospirenone ในรูปแบบ 28 เม็ด มีฤทธิ์คุมกำเนิดดี และมีอาการไม่พึงประสงค์ต่ำ ปัจจุบันมีการวิจัยทางคลินิกเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ E4 เพื่อใช้ในข้อบ่งใช้อื่นๆ เช่น การรักษาและทดแทนภาวะขาดฮอร์โมนเพศหญิงในหญิงวัยหมดประจำเดือน เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Fruzzetti F, Fideicicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: a new choice for contraception. J Clin Med. 2021; 10(23):5625.

2. Gérard C, Foidart JM. Estetrol: From Preclinical to Clinical Pharmacology and Advances in the Understanding of the Molecular Mechanism of Action. Drugs R & D. 2023; 1-6.
3. Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, Foidart JM, Péqueux C. Estetrol and mammary gland: friends or foes?. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2021; 26(3):297-308.
4. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, Suturina L, et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. BJOG. 2022; 129(1):63-71.
5. Coelingh Bennink HJ, Holinka CF, Diczfalussy E. Estetrol review: profile and potential clinical applications. Climacteric. 2008; 11(sup1):47-58.
6. Gérard C, Arnal JF, Jost M, Douxfils J, Lenfant F, Fontaine C, et al. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. Expert Rev Clin Pharmacol. 2022; 15(2):121-37.
7. Pedram A, Razandi M, O'Mahony F, Harvey H, Harvey BJ, Levin ER. Estrogen reduces lipid content in the liver exclusively from membrane receptor signaling. Sci Signal. 2013; 6(276):36.
8. Gérard C, Arnal JF, Jost M, Douxfils J, Lenfant F, Fontaine C, et al. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. Expert Rev Clin Pharmacol. 2022; 15(2):121-37.
9. Hammond GL, Hogeveen KN, Visser M, Coelingh Bennink HJ. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. Climacteric. 2008; 11(sup1):41-6.
10. Gaspard U, Taziaux M, Mawet M, Jost M, Gordenne V, Bennink HJ, et al. A multicenter, randomized study to select the minimum effective dose of estetrol (E4) in postmenopausal women (E4 Relief): part 1. Vasomotor symptoms and overall safety. Menopause (New York, NY). 2020; 27(8):848.

11. Liu S, Ruan X, Schultz S, Neubauer H, Fehm T, Seeger H, et al. Oestetrol stimulates proliferation and oestrogen receptor expression in breast cancer cell lines: comparison of four oestrogens. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015; 20(1):29-35.
12. Hammond GL, Hogeveen KN, Visser M, Coelingh Bennink HJ. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. *Climacteric*. 2008; 11(sup1):41-6.
13. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, Kinet V, Mawet M, Maillard C, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception*. 2020; 102(6):396-402.
14. Product monograph: Nexstellis (estetrol and drospirenone) oral tablet: accessed on Oct 20, 2023 available at: <https://searchlightpharma.com/app/uploads/2021/03/Nextstellis-product-monograph-en-05mar21.pdf>.
15. Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception*. 2021; 104(3):222-8.
16. Lee A, Syed YY. Estetrol/drospirenone: a review in oral contraception. *Drugs*. 2022; 82(10):1117-25.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-036-11-2566

จำนวน 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 24 พฤศจิกายน 2566

วันที่หมดอายุ: 23 พฤศจิกายน 2567

การป้องกันและรักษาอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบน จากยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

ธีรรัตน์ เหลืองมั่นคง

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

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ หรือ non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) เป็นกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenases (COXs) ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในกระบวนการสร้าง prostanoids ที่มีบทบาทในกระบวนการอักเสบ ปวด และไข้ ทำให้ NSAIDs มีข้อบ่งใช้ที่หลากหลาย อย่างไรก็ตามยาเหล่านี้สามารถก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์มากมาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งการบาดเจ็บที่ทางเดินอาหารส่วนบนซึ่งพบได้บ่อยและสามารถเกิดขึ้นได้ในหลายลักษณะ รวมทั้งมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งซึ่งเกิดอาการรุนแรงและนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตได้ โดยการบาดเจ็บที่ทางเดินอาหารส่วนบนจาก NSAIDs เกิดจากหลายกลไกส่งเสริมกัน มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า NSAIDs ที่ยับยั้ง COX1 ได้ดีและมีฤทธิ์นานมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนสูงกว่า NSAIDs ที่มีความเฉพาะเจาะจงในการยับยั้ง COX2 หรือมีฤทธิ์ไม่ยาวนานนัก การป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนจาก NSAIDs ทำโดยพิจารณาปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อเลือกชนิดของยาที่เหมาะสม ร่วมกับการให้ยาที่ช่วยลดโอกาสการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ โดยยาที่มีบทบาทสำคัญที่สุด ได้แก่ proton pump inhibitors (PPIs) อย่างไรก็ตามต้องพิจารณาว่าผู้ป่วยควรได้รับ PPIs หรืออาจจำเป็นต้องให้ยาอื่น เช่น mucoprotective drugs ทดแทน สำหรับผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์แต่ไม่รุนแรงควรได้รับยาบรรเทาอาการและพิจารณาว่ายังควรใช้ NSAIDs ต่อไปหรือไม่ ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนอาจจำเป็นต้องได้รับ PPIs ร่วมกับยาอื่นและการผ่าตัด

คำสำคัญ

NSAIDs, gastroduodenal injury, peptic ulcer, upper gastrointestinal bleeding, proton pump inhibitors, PPIs, gastroprotection

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายกลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนจากยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ได้
2. ระบุความรุนแรงและภาวะแทรกซ้อนของอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนจากยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ได้
3. ระบุแนวทางป้องกันและรักษาอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนจากยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ได้

บทนำ

ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ หรือ non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) หรือที่นิยมเรียกกันสั้น ๆ ว่า เอ็น-เสด เป็นกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenases (COXs) (อาจรู้จักในชื่อ prostaglandin-endoperoxide synthases หรือ prostaglandin H synthases) ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในกระบวนการสร้าง prostanoids (อนุพันธ์ของสารในกลุ่ม prostaglandins และ thromboxanes) จาก arachidonic acid¹ โดยผลจากการลดปริมาณ prostanoids ซึ่งมีบทบาทเด่นในพยาธิสภาพต่าง ๆ เช่น prostaglandin E2, prostaglandin D2 และ prostaglandin I2 (prostanoclin) ทำให้ NSAIDs มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายประการ ได้แก่ ฤทธิ์ต้านอักเสบ (anti-inflammation) ฤทธิ์ลดปวด (analgesic) และฤทธิ์ลดไข้ (antipyretic) ส่วนการออกฤทธิ์ลดปริมาณ thromboxane A2 ซึ่งมีหน้าที่กระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด ทำให้ NSAIDs มีฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือด (anti-platelet) จากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเหล่านี้ส่งผลให้สามารถใช้ประโยชน์จาก NSAIDs ในการรักษาภาวะความผิดปกติต่าง ๆ ทั้งชนิดเรื้อรังและฉับพลัน เช่น ลดการอักเสบและปวดในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) ข้อเสื่อม (osteoarthritis) ข้อกระดูกสันหลังอักเสบ (ankylosing spondylitis) เกาต์

(gout) ใช้บรรเทาอาการปวดและอักเสบของกล้ามเนื้อและข้อต่อจากการใช้งานหนัก การออกกำลังกาย อุบัติเหตุ ใช้บรรเทาอาการปวดศีรษะไมเกรน (migraine) ปวดประจำเดือน (dysmenorrhea) ใช้ลดไข้ นอกจากนี้ยังใช้ aspirin ซึ่งเป็น NSAIDs ชนิดหนึ่ง เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงอีกด้วย

ด้วยประโยชน์ที่หลากหลาย ทำให้ผู้ป่วยทุกเพศ ทุกวัย มีโอกาสได้รับ NSAIDs ทั้งจากสถานพยาบาลและร้านยา อย่างไรก็ตามการใช้ NSAIDs สามารถก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มากมาย เช่น ความดันโลหิตสูง (hypertension) ไตวาย (renal failure) เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular risk)¹ รวมทั้งการบาดเจ็บที่ทางเดินอาหาร โดยการบาดเจ็บนี้สามารถเกิดขึ้นได้ทั้งที่ทางเดินอาหารส่วนบน ซึ่งหมายรวมถึงกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น (gastroduodenal injury, gastropathy, duodenopathy) และทางเดินอาหารส่วนล่างซึ่งนับตั้งแต่ลำไส้เล็กส่วน jejunum ไปจนถึงลำไส้ใหญ่ (enteropathy)^{2,3} สำหรับการบาดเจ็บที่ทางเดินอาหารส่วนบนจัดเป็นหนึ่งในอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ เนื่องจากพบได้บ่อยและอาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจนเสียชีวิตได้

บทความนี้รวบรวมข้อมูลปัจจุบันเกี่ยวกับกลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนของ NSAIDs ระดับความรุนแรงของอาการ ภาวะแทรกซ้อนที่ตามมา รวมทั้งแนวทางการป้องกันและรักษา เพื่อให้ผู้อ่านนำไปปรับใช้ได้เหมาะสม

การแบ่งประเภทของ NSAIDs

การแบ่งประเภทของ NSAIDs อาจทำได้โดยใช้โครงสร้างทางเคมีของยา ซึ่งการแบ่งด้วยวิธีนี้มีประโยชน์สำหรับหลีกเลี่ยงการใช้ยาซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกับยาที่เคยทำให้เกิดการแพ้⁴ อย่างไรก็ตามในทางเภสัชวิทยาและทางคลินิก นิยมแบ่ง NSAIDs ตามความเฉพาะเจาะจงของยาแต่ละชนิดในการยับยั้งเอนไซม์ COX ชนิดที่สอง (COX2)

ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการสร้าง prostanoids ที่กระตุ้นให้เกิดกระบวนการอักเสบ ปวด และไข้ และการใช้ NSAIDs มีเป้าหมายยับยั้งการทำงานของ COX2 ในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเหล่านี้เป็นกลไกการออกฤทธิ์หลัก

สำหรับเอนไซม์ COX ชนิดที่หนึ่ง (COX1) ไม่ใช่เป้าหมายหลักในการออกฤทธิ์ของ NSAIDs เนื่องจาก COX1 ซึ่งสร้างที่เยื่อบุทางเดินอาหารมีบทบาทสำคัญในการสร้าง prostanoids โดยเฉพาะอย่างยิ่ง prostaglandin E2 ที่ทำหน้าที่ปกป้องทางเดินอาหาร ดังนั้นการยับยั้ง COX1 ของ NSAIDs จึงอาจส่งผลเสียต่อทางเดินอาหารได้⁵ ทั้งนี้ thromboxane A2 ซึ่งทำหน้าที่กระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือดสร้างจาก COX1 เช่นเดียวกัน ดังนั้นการใช้ aspirin ขนาดต่ำ (60-325 มิลลิกรัมต่อวัน) จึงมีเป้าหมายในการยับยั้ง COX1 ในเกล็ดเลือดเพื่อให้มีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดต่างจากการใช้ในขนาดสูง (3 กรัมต่อวัน) เพื่อยับยั้ง COX2 ในเนื้อเยื่อเพื่อให้เกิดฤทธิ์ต้านอักเสบและลดปวด⁶

หากอ้างอิงจากความเฉพาะเจาะจงในการยับยั้ง COX2 และระยะเวลาที่ยานี้มีใช้ในทางปฏิบัติ อาจสามารถแบ่ง NSAIDs ได้เป็นสองประเภทใหญ่^{5,7} คือ

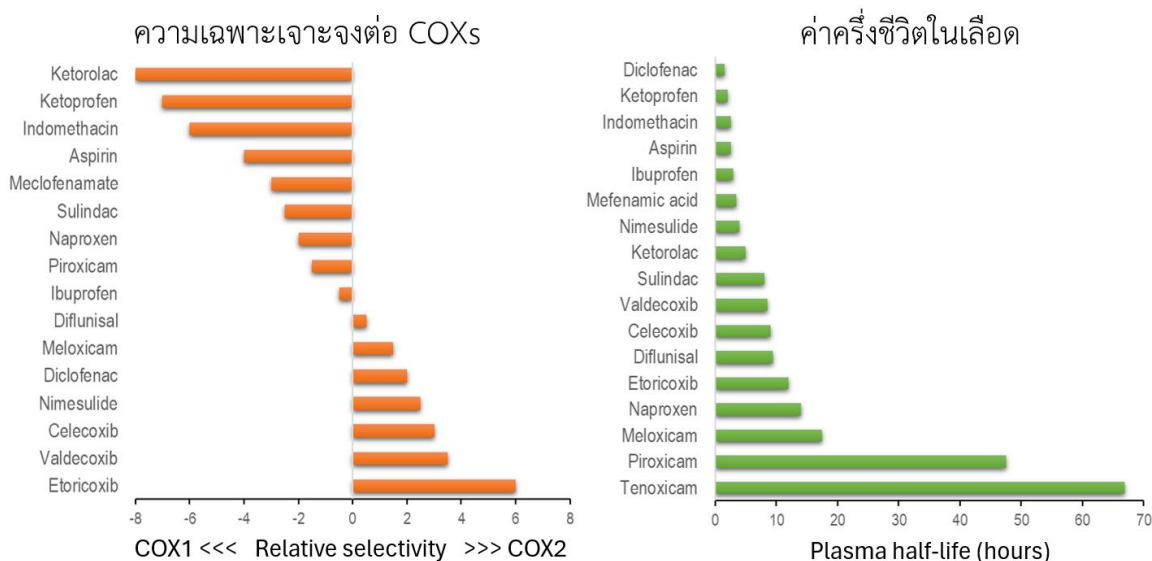
1. Non-selective NSAIDs (non-selective COX inhibitors) โดยอาจเรียกยาในกลุ่มนี้ว่า NSAIDs รุ่นเก่า (traditional/conventional/classic NSAIDs) ซึ่งเมื่อใช้ยาเหล่านี้ในขนาดการรักษา มักมีผลยับยั้งทั้ง COX2 และ COX1 ตัวอย่างยาเหล่านี้ ได้แก่ aspirin, diclofenac, ketorolac, sulindac, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, indomethacin, mefenamic acid, tenoxicam, piroxicam, meloxicam และ nimesulide เป็นต้น ทั้งนี้ยาในกลุ่มนี้บางชนิด เช่น diclofenac, meloxicam และ nimesulide จะยับยั้ง COX2 ได้ดีกว่า COX1 เมื่อใช้ในขนาดการรักษา ทำให้อาจเรียกยาเหล่านี้ว่าเป็นกลุ่ม preferential-selective COX2

แต่ความเฉพาะเจาะจงนี้จะลดลงเมื่อใช้ยาขนาดที่สูงขึ้น และส่งผลให้เกิดการยับยั้ง COX1 เช่นกัน

2. Selective NSAIDs (selective COX2 inhibitors)

โดยยาในกลุ่มนี้ได้รับการพัฒนาให้มีโครงสร้างทางเคมีแตกต่างจากยา รุ่นเก่าเพื่อให้มีความเฉพาะเจาะจงในการยับยั้ง COX2 มากขึ้น แต่มีฤทธิ์ยับยั้ง COX1 น้อยมาก ทำให้อาจเรียก NSAIDs รุ่นใหม่เหล่านี้ว่า COX1-sparing NSAIDs ตัวอย่างยาเหล่านี้ ได้แก่ celecoxib, etoricoxib และ parecoxib และอาจเรียกยาในกลุ่มนี้ตามชื่อต่อท้ายว่า coxibs

ข้อมูลเปรียบเทียบความเฉพาะเจาะจงในการยับยั้ง COXs รวมถึงค่าครึ่งชีวิตในเลือดของ NSAIDs ที่นิยมใช้ในประเทศไทยแสดงในรูปที่ 1 โดยความเฉพาะเจาะจงต่อ COXs ของ NSAIDs แต่ละชนิดได้จากการศึกษาในเลือดของมนุษย์ที่ทำการทดสอบในหลอดทดลอง (human whole blood assay) และเปรียบเทียบความเฉพาะเจาะจงของยาโดยใช้ค่า half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) ซึ่งหมายถึงความเข้มข้นของยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของ COXs ร้อยละ 50 (ยับยั้งดี = IC₅₀ น้อย, ยับยั้งไม่ดี = IC₅₀ สูง) โดยยาที่เป็น non-selective NSAIDs จะมีค่า IC₅₀ ต่อ COX2 มากกว่าหรือใกล้เคียงกับ COX1 ส่วนยาที่จัดเป็น selective NSAIDs จะมี IC₅₀ ต่อ COX2 น้อยกว่า COX1 อย่างไรก็ตาม ข้อมูลความเฉพาะเจาะจงที่ได้จากการศึกษาในหลอดทดลองนี้อาจไม่สัมพันธ์กับผลที่เกิดขึ้นจริงเมื่อใช้ในทางคลินิกจากหลายปัจจัย เช่น ค่าครึ่งชีวิตในเลือดของยาซึ่งสัมพันธ์โดยตรงกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ การกระจายตัวของยาที่ไปยับยั้ง COXs และความสามารถในการสร้าง prostanoids ใหม่ของเนื้อเยื่อ ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา รวมทั้งความไวต่อฤทธิ์ของยา ความสามารถในการกำจัดยา และความสมบูรณ์ของกลไกปกป้องทางเดินอาหารในแต่ละบุคคล ซึ่งโอกาสในการเกิดการบาดเจ็บต่อทางเดินอาหารส่วนบนจาก NSAIDs แต่ละชนิดต้องพิจารณาถึงปัจจัยเหล่านี้ร่วมกัน^{5,7}



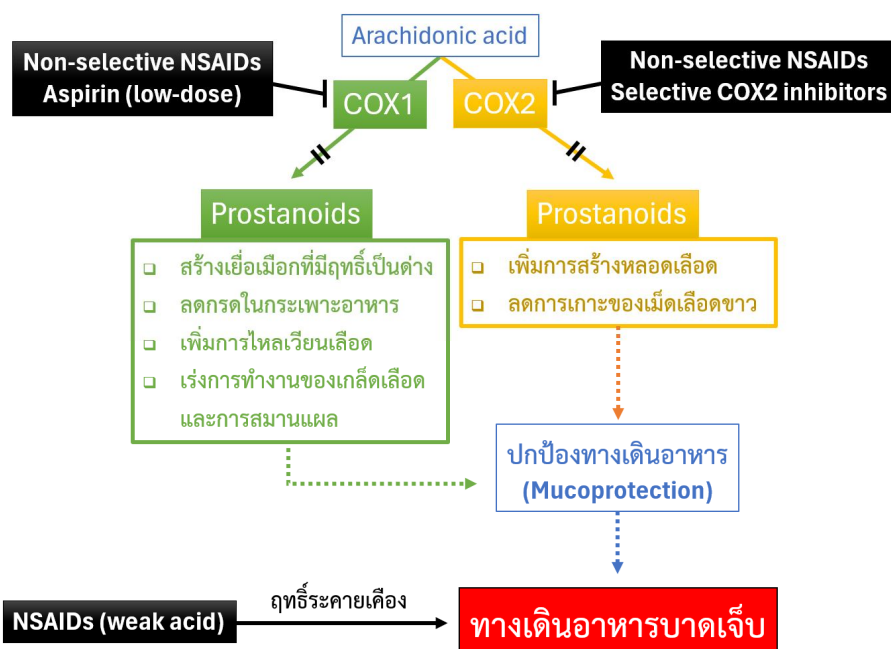
รูปที่ 1 ข้อมูลเปรียบเทียบความเฉพาะเจาะจงในการยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenases (COXs) และค่าครึ่งชีวิตในเลือดของยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่นิยมใช้ในประเทศไทย ทั้งนี้ไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบความเฉพาะเจาะจงต่อ COXs ของ mefenamic acid (meclofenamate เป็นยาที่มีโครงสร้างทางเคมีใกล้เคียงกัน), tenoxicam (โครงสร้างทางเคมีใกล้เคียงกับ piroxicam และ meloxicam) และ parecoxib (ถูกเปลี่ยนในร่างกายเป็น valdecoxib ซึ่งเป็น active metabolite) (ดัดแปลงจากจาก Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th edition และการศึกษาของ Warner และคณะ⁵)

กลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนจาก NSAIDs

การบาดเจ็บที่ทางเดินอาหารส่วนบนจาก NSAIDs เกิดจากหลายกลไกที่ส่งเสริมกัน (รูปที่ 2) ดังนี้

การยับยั้ง COX1 เนื่องจาก COX1 ทำหน้าที่สร้าง prostanoids ที่มีฤทธิ์ป้องกันการบาดเจ็บของเยื่อทางเดินอาหาร (mucoprotection หรือ cytoprotection) ผ่านหลายกลไกได้แก่ 1) prostaglandin E2 และ prostaglandin I2 มีฤทธิ์กระตุ้น mucus cells (foveolar cells) ของเยื่อบุกระเพาะอาหาร² และ goblet cell ของเยื่อบุลำไส้เล็ก⁸ ให้สร้างเยื่อเมือกที่มีฤทธิ์เป็นด่าง (alkaline mucus) ปกคลุมเยื่อบุทางเดินอาหารเพื่อป้องกันการบาดเจ็บจากสิ่งที่มีผล

ระคายเคืองโดยเฉพาะอย่างยิ่งกรดในกระเพาะอาหารและเอนไซม์ย่อยอาหาร 2) prostaglandin E2 และ prostaglandin I2 มีฤทธิ์ลดการสร้างและหลั่งกรดของ parietal cells ซึ่งอยู่บนเยื่อบุกระเพาะอาหาร 3) prostaglandin I2 มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ส่งผลเพิ่มการไหลเวียนเลือดบริเวณเยื่อบุทางเดินอาหาร และ 4) thromboxane A2 มีผลกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด เร่งการสมานแผลที่เกิดขึ้นจากการบาดเจ็บจากความสำคัญของ prostanoids ซึ่งสร้างจาก COX1 เหล่านี้ส่งผลให้การใช้ NSAIDs ที่มีผลยับยั้ง COX1 ได้ดี มักสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบน เนื่องจากทำให้การสร้างเยื่อเมือกที่มีฤทธิ์เป็นด่างลดลง กระเพาะอาหารหลั่งกรดมากขึ้น เลือดไหลเวียนที่เยื่อบุทางเดินอาหารน้อยลง และการแข็งตัวของเลือดบกพร่อง



รูปที่ 2 กลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนจากยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ในสภาวะปกติ prostanooids มีบทบาทในการปกป้องทางเดินอาหาร การใช้ NSAIDs ทำให้เกิดการบาดเจ็บที่ทางเดินอาหารส่วนบนจากการยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenases (COXs) ซึ่งจำเป็นในการสร้าง prostanooids และฤทธิ์ระคายเคืองเยื่อทางเดินอาหารโดยตรง

การยับยั้ง COX2 นอกจากยับยั้ง COX1 แล้ว เชื่อว่าการยับยั้ง COX2 ส่งผลต่อการบาดเจ็บของทางเดินอาหารได้เช่นกัน เนื่องจาก COX2 มีบทบาทสำคัญในการสร้าง prostanooids โดยเฉพาะอย่างยิ่ง prostaglandin E2 ที่กระตุ้นให้เกิดการสร้างหลอดเลือด (angiogenesis) และลดการเกาะของเซลล์เม็ดเลือดขาว (leukocyte adherence) ที่เข้ามากระตุ้นให้เกิดการอักเสบบริเวณเยื่อทางเดินอาหาร ดังนั้นการใช้ NSAIDs จึงอาจส่งผลลดการสร้างหลอดเลือดและเพิ่มการทำงานของเม็ดเลือดขาว โดยบทบาทของ prostaglandins ที่สร้างจาก COX2 จะโดดเด่นในกระบวนการสมานแผล⁹ ดังนั้น COX2 จึงอาจมีบทบาทไม่ด้อยกว่า COX1 สำหรับการปกป้องทางเดินอาหารในผู้ที่เคยมีการบาดเจ็บมาก่อน ซึ่งบทบาทเหล่านี้ของ COX2 เชื่อว่าเป็นสาเหตุที่ทำให้ยังพบการบาดเจ็บของทางเดินอาหารส่วนบนในผู้ใช้ selective COX2 inhibitors โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่เคย

มีประวัติเป็นแผลในทางเดินอาหารส่วนบนมาก่อน รวมถึงผู้สูงอายุซึ่งมีกลไกการปกป้องทางเดินอาหารที่เสื่อมลงหรืออาจเคยมีแผลในทางเดินอาหารมาก่อนแต่ไม่มีอาการแสดง¹⁰

ฤทธิ์ระคายเคืองโดยตรง อีกหนึ่งกลไกของ NSAIDs ที่เชื่อว่ามีส่วนในการทำให้ทางเดินอาหารบาดเจ็บ ได้แก่ ฤทธิ์ระคายเคืองโดยตรงจากยา (direct/topical irritation) เนื่องจากยาในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน (weak acid) เมื่ออยู่ในสภาวะที่เป็นกรดของกระเพาะอาหารจึงมักอยู่ในรูปที่ไม่มีประจุ (non-ionized) และกระจายตัวเข้าไปสะสมในเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารได้ดี แต่เมื่อเข้ามาอยู่ในเซลล์ซึ่งมีความเป็นกรดน้อยลงทำให้ NSAIDs ซึ่งเป็นกรดอ่อนเหล่านี้แตกตัวเป็นประจุและสะสมอยู่ที่เยื่อทางเดินอาหารได้นาน (ion trapping)¹¹ โดยนอกจากจะส่งผลยับยั้ง COX1 และ COX2 แล้ว การสะสมของ NSAIDs ในเยื่อทางเดินอาหารยังมีผลทำให้เยื่อหุ้มเซลล์และกระบวนการ

สร้างพลังงานภายในเซลล์ผิดปกติตามไปด้วย¹² อย่างไรก็ตาม เชื่อว่าผลระยะยาวของยาตรงมีบทบาทน้อยกว่าผลจากการที่ยาถูกดูดซึมแล้วกระจายตัวกลับเข้ามาที่ทางเดินอาหาร เพื่อยับยั้ง COXs เนื่องจากยังคงพบการเกิดแผลที่กระเพาะอาหารในผู้ที่ใช้ NSAIDs ชนิดแตกตัวในลำไส้เล็ก (enteric-coated) เพื่อป้องกันการสัมผัสกับเยื่อบุกระเพาะอาหาร¹³ และจาก sulindac ซึ่งเป็น prodrug ที่จะถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปที่มีฤทธิ์ยับยั้ง COXs หลังการดูดซึม¹⁴ รวมทั้งในผู้ที่ใช้ NSAIDs ชนิดฉีด¹⁵

ความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนจาก NSAIDs

แม้จะจัดเป็นกลุ่มยาที่ค่อนข้างปลอดภัยเมื่อใช้ในขนาดยาที่เหมาะสมและในระยะเวลาที่จำกัด แต่ผู้ป่วยอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนจาก NSAIDs ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ยาขนาดสูงและติดต่อกันเป็นเวลานานในโรคเรื้อรัง โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบอาจแบ่งได้เป็นสี่ประเภท ตามระดับความรุนแรงและอาการแสดง^{16,17} ดังนี้

1. มีอาการคล้ายโรคกระเพาะอาหารแปรปรวน (dyspepsia-like symptoms) โดยผู้ป่วยอาจมีอาการปวดท้องส่วนบน (epigastric pain) แสบร้อนกลางอก (heartburn) รวมไปถึงคลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งผู้ที่มีอาการเหล่านี้ อาจพบหรือไม่พบแผลในทางเดินอาหารก็ได้ ทั้งนี้การเกิดอาการเหล่านี้ไม่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหารส่วนบน (upper gastrointestinal complications) เนื่องจากพบว่าผู้ที่เกิดภาวะแทรกซ้อนประมาณร้อยละ 50 ไม่เคยเกิดอาการคล้ายโรคกระเพาะอาหารแปรปรวนมาก่อน โดยกลุ่มอาการนี้จัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้มากที่สุด ในผู้ที่ใช้ NSAIDs (มีข้อมูลว่าพบได้ถึงร้อยละ 40) และมีข้อมูลว่าผู้ที่ใช้ NSAIDs เป็นระยะเวลานานประมาณร้อยละ 10 จำเป็นต้องหยุดใช้ยาเนื่องจากอาการเหล่านี้¹⁸

2. ทางเดินอาหารส่วนบนบาดเจ็บโดยไม่มีอาการ (gastroduodenal injury with unclear clinical significance) โดยพบได้ทั้งการมีเลือดออกใต้ชั้นเยื่อบุทางเดินอาหาร (subepithelial hemorrhage) หรือแผลตื้น (erosion) และแผลลึก (ulcer) แต่ผู้ที่มีการบาดเจ็บกลับไม่มีอาการแสดงเลย หรือมีอาการเพียงเล็กน้อยและค่อย ๆ หายไปเองเมื่อใช้ยาต่อไปเรื่อย ๆ โดยการบาดเจ็บในทางเดินอาหารส่วนบนลักษณะนี้พบได้ประมาณร้อยละ 30-50 ในผู้ที่ใช้ NSAIDs¹⁶

3. มีอาการของโรคแผลในทางเดินอาหารและภาวะแทรกซ้อน (symptomatic ulcers and complications) ข้อมูลการศึกษาในผู้ที่ใช้ NSAIDs ทุกชนิด พบผู้ที่เกิดอาการของโรคแผลในทางเดินอาหาร เช่น อาเจียนเป็นเลือด อุจจาระดำ โลหิตจาง ประมาณร้อยละ 4-5 ส่วนการศึกษาซึ่งเก็บรวบรวมข้อมูลการเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน (upper gastrointestinal bleeding) ทางเดินอาหารทะลุ (perforation) และอุดตัน (obstruction) พบว่าผู้ที่ใช้ non-selective NSAIDs ประมาณร้อยละ 1-1.5 เกิดภาวะแทรกซ้อนในช่วงปีแรก โดยความเสี่ยงจะเริ่มเข้าสู่จุดสูงสุดเมื่อใช้ยานานตั้งแต่ 2 เดือนขึ้นไป¹⁶ อย่างไรก็ตามสามารถพบผลไม่พึงประสงค์นี้ได้หลังรับยาเพียงแค่ 2 วัน¹⁹

4. เสียชีวิต (mortality) ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงที่สุด โดยอาจเป็นการเสียชีวิตเนื่องมาจากผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจากการใช้ NSAIDs โดยตรง เช่น เสียเลือดจากแผลในทางเดินอาหารมากจนระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว รวมถึงผู้ป่วยอาจไม่ได้เสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนในทันที แต่การบาดเจ็บที่ทางเดินอาหารเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับการดูแลรักษาอื่น ๆ ในโรงพยาบาล เช่น ติดเชื้อในกระแสเลือด จนทำให้คุณภาพชีวิตแย่ลงและนำไปสู่การเสียชีวิตในที่สุด ทั้งนี้มีการศึกษาพบว่าผู้ที่เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนและทางเดินอาหาร

ทะเลจากการใช้ NSAIDs มีอัตราการตายอยู่ที่ประมาณร้อยละ 5-21²⁰ และมีการศึกษาในสเปนพบอัตราการตายในผู้ที่ใช้ NSAIDs คิดเป็น 15.3 ราย ต่อผู้ที่ใช้ยาในกลุ่มนี้ 100,000 ราย โดยประมาณหนึ่งในสามเกิดจากการใช้ aspirin ขนาดต่ำ²¹

ความเสี่ยงจาก NSAIDs แต่ละชนิดในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบน

แม้ว่าข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized control trial, RCT) จะสามารถใช้เปรียบเทียบความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก NSAIDs แต่ละชนิดได้ดีที่สุด แต่การศึกษาแบบ RCT โดยแบ่งผู้ป่วยให้ได้รับยาหลายชนิดพร้อมกันทำได้ยาก จึงนิยมใช้ข้อมูลจากการศึกษาทางระบาดวิทยาที่แสดงถึงอุบัติการณ์ (incidence) หรือความชุก (prevalence) ที่เกิดขึ้นในผู้ที่เคยใช้ยา (retrospective study) มาใช้ในการเปรียบเทียบยาหลายชนิดพร้อม ๆ กัน อย่างไรก็ตามข้อมูลจากศึกษาประเภทนี้ต้องคำนึงถึงโรคร่วมและการใช้ยาอื่นที่อาจรบกวนผลการศึกษาดู โดยการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบทางเดินอาหารซึ่งผู้ป่วยต้องได้รับการดูแลรักษาในสถานพยาบาล ได้แก่ การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน ทางเดินอาหารร่ว รวมถึงทางเดินอาหารอุดตัน เป็นผลไม่พึงประสงค์จาก NSAIDs ที่ทราบถึงอุบัติการณ์ได้ชัดเจนและทำให้สามารถนำข้อมูลจากยาแต่ละชนิดมาเปรียบเทียบกันได้เด่นชัดที่สุด แตกต่างจากการเปรียบเทียบความเสี่ยงของการมีอาการคล้ายโรคกระเพาะอาหารแปรปรวนซึ่งอาจใช้นิยามของอาการที่แตกต่างกัน รวมทั้งการเปรียบเทียบความเสี่ยงของการบาดเจ็บที่ทางเดินอาหารส่วนบนโดยไม่มีอาการ เนื่องจากข้อจำกัดที่ต้องส่องกล้องในทางเดินอาหารในผู้ป่วยทุกรายซึ่งไม่สอดคล้องกับแนวทางปฏิบัติ

ข้อมูลจากการวิเคราะห์ห่อถัก (meta-analysis) สองการศึกษา ซึ่งเปรียบเทียบความเสี่ยงการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ NSAIDs แต่ละชนิดพบผลสอดคล้องกัน

การศึกษาแรกเป็นของ González และคณะ เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2010 ผลการศึกษาได้จากการรวบรวมการศึกษาทางระบาดวิทยาด้วยการสังเกต (observational epidemiologic study) ในช่วงปี ค.ศ. 2000-2008 ซึ่งเป็นช่วงเวลาหลังจากที่ celecoxib ได้รับทะเบียนในสหรัฐอเมริกาเมื่อปลายปี ค.ศ. 1998 พบว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) ของการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนหรือทางเดินอาหารทะเลจาก non-selective NSAIDs คิดเป็น 4.50 เท่า (95% confidence interval [95% CI]=3.82-5.31) ส่วนในกลุ่ม selective NSAIDs คิดเป็น 1.88 เท่า (95% CI=0.96-3.71)²² สำหรับค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของ NSAIDs แต่ละชนิดแสดงในตารางที่ 1 โดยค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เรียงลำดับจากน้อยไปมาก ได้แก่ celecoxib, ibuprofen, diclofenac, meloxicam, indomethacin, ketoprofen, naproxen, piroxicam และ ketorolac

การศึกษาที่สองทำโดย Castellsague และคณะ เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2012 เป็นการวิเคราะห์ห่อถักซึ่งได้จากการรวบรวมการศึกษาทางระบาดวิทยาด้วยการสังเกตเช่นกัน แต่รวบรวมในช่วงปี ค.ศ. 1980-2011 พบค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการแทรกซ้อนที่ทางเดินอาหารส่วนบนจาก NSAIDs โดยเรียงลำดับจากน้อยไปมาก ได้แก่ celecoxib, ibuprofen, sulindac, diclofenac, meloxicam, nimesulide, ketoprofen, tenoxicam, naproxen, indomethacin, piroxicam และ ketorolac และในการศึกษานี้ยังวิเคราะห์ถึงความเสี่ยงจากขนาดยาที่ใช้อีกด้วย เช่น ibuprofen ขนาดต่ำเพิ่มความเสี่ยง 1.9 เท่า ขนาดสูงเพิ่ม 3.9 เท่า ส่วน naproxen ขนาดต่ำเพิ่มความเสี่ยง 3.2 เท่า ขนาดสูงเพิ่ม 6.4 เท่า ทั้งนี้ข้อมูลของขนาดยาที่ใช้ในการวิเคราะห์นำมาจากการศึกษา จึงเป็นการยากที่จะระบุขนาดของยาแต่ละชนิดเป็นเท่าใด อย่างไรก็ตามสามารถสรุปได้ว่าความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่ใช้²³

ตารางที่ 1 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ทางเดินอาหารส่วนบนจากยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์แต่ละชนิดเมื่อเปรียบเทียบกับยาที่ไม่ใช่ยา

ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์	ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (95% confidence interval)	
	González และคณะ ²²	Castellsague และคณะ ²³
Celecoxib	1.42 (0.85–2.37)	1.45 (1.17-1.81)
Ibuprofen	2.69 (2.17–3.33)	1.84 (1.54-2.20)
Sulindac	ไม่มีข้อมูล	2.89 (1.90-4.42)
Diclofenac	3.98 (3.36–4.72)	3.34 (2.79, 3.99)
Meloxicam	4.15 (2.59–6.64)	3.47 (2.19, 5.50)
Nimesulide	ไม่มีข้อมูล	3.83 (3.20, 4.60)
Ketoprofen	5.57 (3.94–7.87)	3.92 (2.70-5.69)
Tenoxicam	ไม่มีข้อมูล	4.10 (2.16-7.79)
Naproxen	5.63 (3.83–8.28)	4.10 (3.22-5.23)
Indomethacin	5.40 (4.16–7.00)	4.14 (2.91-5.90)
Diflunisal	ไม่มีข้อมูล	4.37 (1.07-17.81)
Piroxicam	9.94 (5.99–16.50)	7.43 (5.19-10.63)
Ketorolac	14.54 (5.87–36.04)	11.50 (5.56, 23.78)

สำหรับ etoricoxib ซึ่งแม้จะเป็นที่นิยมมากในไทย แต่ไม่ได้รับทะเบียนในสหรัฐอเมริกาและไม่มีข้อมูลในสองการศึกษาข้างต้น มีการวิเคราะห์ห่อภิณียบเทียบกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (rate ratio) ของทางเดินอาหารส่วนบนที่รุนแรง ซึ่งรวมถึงแผลและการเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น การรื้อและการอุดตันของทางเดินอาหารส่วนบน โดยรวบรวมผลจากการศึกษาแบบ RCT ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์หรือโรคข้อเสื่อม พบว่า diclofenac มีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์คิดเป็น 1.5 เท่าของ etoricoxib (95% CI=1.3, 1.9) และคิดเป็น 1.4 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับ celecoxib (95% CI=0.8, 2.3) ทั้งนี้อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของ diclofenac คิดเป็น 0.5 เท่า (95% CI=0.3, 0.9) และ 0.3 เท่า (95% CI=0.2, 0.6) เมื่อเปรียบเทียบกับ ibuprofen และ naproxen ตามลำดับ²⁴ ส่วนอีกหนึ่งการวิเคราะห์ห่อภิณียบที่

รวบรวมผลจาก RCT ในผู้ใช้ NSAIDs สำหรับรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์หรือโรคข้อเสื่อมเช่นกัน พบว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารจากการใช้ etoricoxib เทียบเท่ากับการได้รับยาหลอก และน้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ diclofenac หรือ naproxen²⁵

แม้จะมีค่าครึ่งชีวิตในเลือดที่ค่อนข้างสั้น แต่ aspirin ซึ่งใช้ในขนาดต่ำเพื่อให้ออกฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดด้วยการยับยั้ง COX1 ในเกล็ดเลือดแบบย้อนกลับไม่ได้ (irreversible inhibition) กลับมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ยาวนานตามอายุของเกล็ดเลือด ส่งผลให้มีแนวโน้มก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารได้สูง¹⁷ โดยข้อมูลที่รวบรวมจากหลายการศึกษาพบว่าผู้ที่ไม่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ aspirin เพิ่มขึ้น 1.5-3.2 เท่า ตามขนาดยาที่ใช้ ส่วนผู้ที่มามีประวัติโรคแผลในทางเดินอาหาร

ผู้สูงอายุ และผู้ที่ติดเชื้อ *Helicobacter pylori* จะเสี่ยงเพิ่มขึ้น 15.2, 3.3 และ 4.7 เท่า ตามลำดับ สำหรับยาอื่นที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์อยู่แล้วจะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงมากขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ aspirin โดย NSAIDs ทุกชนิดเพิ่ม 5.6 เท่า, selective COX2 inhibitors เพิ่ม 5.8 เท่า, สเตียรอยด์ขนาดสูงเพิ่ม 4.3 เท่า, ยาด้านเกล็ดเลือด เช่น clopidogrel เพิ่ม 2.1 เท่า, ยาด้านการแข็งตัวของเลือด เช่น warfarin เพิ่ม 2.4 เท่า, ยาด้านเกล็ดเลือดร่วมกับยาด้านการแข็งตัวของเลือด เช่น clopidogrel ร่วมกับ warfarin เพิ่ม 5.4 เท่า²⁶ เป็นที่น่าสังเกตว่าความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกที่ทางเดินอาหารส่วนบนในผู้ที่ใช้ aspirin ร่วมกับ selective COX2 inhibitors มีค่าใกล้เคียงกับผู้ที่ใช้ aspirin ร่วมกับ NSAIDs ทุกชนิด แสดงให้เห็นว่า selective COX2 inhibitors ไม่มีผลช่วยปกป้องทางเดินอาหารในผู้ที่ใช้ aspirin

ผลจากการศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าข้อมูลทางเภสัชวิทยาโดยเฉพาะอย่างยิ่งความเฉพาะเจาะจงในการยับยั้ง COX2 และระยะเวลาในการแสดงฤทธิ์ของยา (รูปที่ 1) น่าจะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเกิดอาการแทรกซ้อนที่ทางเดินอาหารส่วนบน โดยยาที่ยับยั้ง COX1 ได้มากและมีฤทธิ์ยาวนาน เช่น ketorolac, piroxicam, indomethacin และ naproxen มักมีความเสี่ยงสูงกว่ายาที่มีความเฉพาะเจาะจงในการยับยั้ง COX2 หรือมีฤทธิ์ไม่ยาวนานมากนัก เช่น etoricoxib, celecoxib, ibuprofen และ diclofenac ทั้งนี้ข้อมูลเปรียบเทียบจากการศึกษาเหล่านี้ได้จากยาชนิดรับประทานเท่านั้น ไม่รวมถึง NSAIDs รูปแบบอื่น เช่น ยาทาภายนอก ยาหยอดตา หรือยาฉีดระยะสั้น

การป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนจาก NSAIDs

ในผู้ที่มีความเสี่ยง การหลีกเลี่ยง NSAIDs กรณีมียาอื่นที่เหมาะสม เช่น การเลือกใช้ paracetamol สำหรับแก้ปวดและลดไข้ รวมทั้งการเลือกรูปแบบยาที่มีผลรบกวนกลไกการปกป้องทางเดินอาหารน้อยที่สุด เช่น ใช้น้ำยา

ภายนอกแทนการรับประทาน น่าจะเป็นวิธีการป้องกันการบาดเจ็บที่ทางเดินอาหารส่วนบนที่ปลอดภัยที่สุด อย่างไรก็ตามเมื่อต้องใช้ NSAIDs ตามข้อบ่งใช้ที่เหมาะสม ควรใช้ยาภายใต้ระยะเวลาที่จำกัดและใช้ในขนาดต่ำที่สุดที่ให้ผลการรักษา และหากต้องใช้ในระยะยาว ควรพยายามลดหรือสืบทายปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย เช่น การตรวจและกำจัดเชื้อ *Helicobacter pylori* ในผู้ที่ติดเชื้อ การสอบถามประวัติการใช้และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารจาก NSAIDs รวมทั้งประวัติการเกิดแผลหรือเลือดออกในทางเดินอาหาร การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ เป็นต้น²⁷⁻³⁰ เพื่อประเมินถึงแนวทางการใช้ NSAIDs อย่างเหมาะสมต่อไป

การเลือกชนิดของ NSAIDs ที่เหมาะสม ร่วมกับการใช้ยาที่ช่วยป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหาร (prophylaxis/prevention) สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดอาการแทรกซ้อนได้ โดยการเลือกชนิดของยาแนะนำให้พิจารณาจากความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหาร (gastrointestinal/GI risk) และการเกิดความเสี่ยงต่อหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular/CV risk)²⁷ ดังรูปที่ 3

ข้อแนะนำในการใช้นี้อ้างอิงข้อมูลจากการวิเคราะห์อภิมานแบบเครือข่าย (network meta-analysis) ซึ่งพบว่าการใช้ coxibs ร่วมกับยาลดการหลั่งกรดกลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) มีอัตราเสี่ยง (risk ratio) ในการเกิดอาการแทรกซ้อนของทางเดินอาหารส่วนบนคิดเป็น 0.07 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ non-selective NSAIDs ส่วนการใช้ coxibs เป็นยาเดี่ยวและการใช้ non-selective NSAIDs ร่วมกับ PPIs มีอัตราเสี่ยงคิดเป็น 0.25 และ 0.28 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ non-selective NSAIDs ตามลำดับ³¹

สำหรับ naproxen เป็น non-selective NSAIDs ซึ่งมีข้อมูลว่าอาจเพิ่ม CV risk น้อยกว่า NSAIDs ชนิดอื่น³² จึงแนะนำให้ใช้ naproxen ในผู้ป่วยที่มี CV risk สูง อย่างไรก็ตามหากพิจารณาถึงโอกาสการบาดเจ็บของทางเดินอาหารพบว่า

naproxen เป็นยาที่มีความเสี่ยงค่อนข้างสูง ดังนั้นผู้ที่ทั้ง CV risk และ GI risk สูง จึงไม่แนะนำให้ใช้ NSAIDs แต่หากจำเป็นต้องใช้ naproxen ร่วมกับ PPIs หรือใช้ celecoxib ขนาดต่ำ ร่วมกับ PPIs (ลด GI risk) และ aspirin (ลด CV risk จาก celecoxib) สำหรับผู้ที่มี GI risk ต่ำ สามารถใช้ NSAIDs ชนิดใดก็ได้ ส่วนผู้ที่มี GI risk สูง แต่มี CV risk ต่ำ ควรได้รับ PPIs ร่วมกับ NSAIDs ชนิดใดก็ได้ แต่หากผู้ป่วยมีหลายปัจจัยเสี่ยงหรือเคยมีภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหาร ส่วนบนที่รุนแรงแนะนำให้ใช้ celecoxib ร่วมกับ PPIs²⁷

หากเปรียบเทียบการทำให้เกิดอาการคล้ายโรคกระเพาะอาหารแปรปรวน ข้อมูลจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณในผู้ป่วยข้ออักเสบเรื้อรังพบว่าการใช้ non-selective NSAIDs ร่วมกับ PPIs สามารถลดความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk reduction) ได้ร้อยละ 66 โดยมี number needed to treat เท่ากับ 11 ส่วนการใช้ coxibs แทนที่ non-selective NSAIDs ลดความเสี่ยงสัมพัทธ์ได้ร้อยละ 12 โดยมี number needed

to treat เท่ากับ 27 จึงดูเหมือนว่าการใช้ PPIs ร่วมกับ non-selective NSAIDs น่าจะช่วยลดโอกาสเกิดอาการที่ไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงเหล่านี้ได้ดีกว่าการเปลี่ยน non-selective NSAIDs เป็น coxibs³³

ทั้งนี้ไม่แนะนำให้ใช้ยาต้านกรด (antacids) เนื่องจากไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนจาก NSAIDs โดยแม้ว่ายาต้านกรดจะสามารถบรรเทาอาการคล้ายโรคกระเพาะอาหารแปรปรวนได้บางส่วน แต่อาการที่ลดลงอาจเป็นการบดบังถึงสัญญาณบ่งชี้ภาวะแทรกซ้อน ซึ่งต้องรับการดูแลรักษาอย่างเร่งด่วน³⁴ รวมทั้งส่วนประกอบของยาต้านกรดอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพ NSAIDs อีกด้วย³⁵ สำหรับการใช้ยาป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนหลายกลุ่มร่วมกัน พบว่ายังไม่มีการศึกษาถึงผลดีและผลเสียเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ coxibs ร่วมกับ PPIs ซึ่งจัดเป็นการใช้ยาร่วมกันที่มีความเสี่ยงน้อยที่สุด จึงไม่เป็นที่แนะนำในปัจจุบัน

GI risk \ CV risk	ต่ำ	สูง ^a
ต่ำ	Non-selective NSAIDs	- Non-selective NSAIDs + PPI - Celecoxib + PPI^c - ตรวจ/กำจัด <i>Helicobacter pylori</i>^d
สูง ^b	- Naproxen - Naproxen + PPI^e	- ไม่ใช่ NSAIDs - Naproxen + PPI - Celecoxib ขนาดต่ำ^f + aspirin + PPI

^a อายุมากกว่า 60 ปี, มีประวัติแผลในทางเดินอาหาร, กำลังใช้ corticosteroids, ยาด้านเกล็ดเลือด, ยาด้านการแข็งตัวของเลือด, selective serotonin reuptake inhibitors

^b ความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงใน 10 ปีจากหลายปัจจัย เช่น อายุมาก, โคเลสเตอรอลในเลือดสูง, สูบบุหรี่, high-density lipoprotein ในเลือดต่ำ, ความดันโลหิตสูง หรือมีโรคที่จัดว่ามีความเสี่ยงสูง เช่น เบาหวาน โรคหัวใจ เป็นต้น

^c ผู้มีหลายปัจจัยเสี่ยงหรือเคยมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง

^d ผู้เคยมีแผลในทางเดินอาหาร

^e ผู้ใช้ aspirin

^f 200 มิลลิกรัม/วัน

รูปที่ 3 การใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) โดยพิจารณาความเสี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหาร (gastrointestinal/GI risk) และการเกิดความเสี่ยงต่อหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular/CV risk) (PPI=proton pump inhibitors) (ดัดแปลงจากบทความของ Lanos และ Chan²⁷)

เภสัชวิทยาคลินิกของยาป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนจาก NSAIDs

รายชื่อยาที่มีการศึกษาว่าสามารถลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนจาก NSAIDs รวมทั้งขนาดยาแสดงในตารางที่ 2 โดยยาบางชนิดได้รับอนุมัติข้อบ่งใช้จากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาด้วย

Proton pump inhibitors (PPIs)

PPIs จัดเป็นยาที่แนะนำเป็นลำดับแรกสำหรับป้องกันการบาดเจ็บที่ทางเดินอาหาร เนื่องจากยาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพในการลดความเป็นกรดซึ่งมีผลระคายเคืองเซลล์เยื่อทางเดินอาหาร³⁶ โดย PPIs ที่มีใช้ในประเทศไทยซึ่งได้รับข้อบ่งใช้สำหรับป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนจาก NSAIDs ได้แก่ esomeprazole, lansoprazole และ pantoprazole สำหรับ rabeprazole ได้รับข้อบ่งใช้สำหรับป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนจาก aspirin ขนาดต่ำ ทั้งนี้ omeprazole ซึ่งเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติที่ใช้ในกรณีนี้กันอย่างกว้างขวางไม่ได้รับข้อบ่งใช้อย่างเป็นทางการ ส่วน dexlansoprazole ได้รับข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคกรดไหลย้อนเท่านั้น

การใช้ PPIs ในระยะยาวอาจสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหัก (bone fracture) การติดเชื้อฉวยโอกาส และความบกพร่องในการดูดซึมแร่ธาตุและวิตามินบางชนิด³⁷ รวมทั้งต้องคำนึงถึงผลลดการดูดซึมยาอื่นซึ่งต้องการความเป็นกรดเพื่อการดูดซึมที่ดี เช่น itraconazole และ rilpivirine เป็นต้น นอกจากนี้ PPIs ยังไม่ช่วยป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนล่างจาก NSAIDs รวมถึงอาจส่งเสริมให้ความเสี่ยงสูงขึ้นอีกด้วย ทั้งนี้เชื่อว่าเป็นผลจากความเป็นกรดในทางเดินอาหารที่เปลี่ยนแปลงไปจนทำให้เกิดความไม่สมดุลของ

จุลชีพในลำไส้ (dysbiosis) และการอักเสบตามมา³⁸ ดังนั้นการพิจารณาใช้ NSAIDs ร่วมกับ PPIs จึงคล้ายเป็นการเพิ่มความเสี่ยงจากการใช้ยาอีกหนึ่งชนิดให้กับผู้ป่วย อย่างไรก็ตามขนาดยาของ PPIs ที่ใช้เพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนเป็นขนาดต่ำ โอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จึงน้อยกว่าการใช้ในขนาดสูงเพื่อรักษาแผลในทางเดินอาหารหรือกรดไหลย้อน

Potassium-competitive acid blockers (PCABs)

ยาลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารชนิดอื่นนอกจาก PPIs สามารถใช้เพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนได้เช่นกัน โดย vonoprazan ซึ่งเป็นยาลดการหลั่งกรดกลุ่ม potassium-competitive acid blockers ได้รับข้อบ่งใช้สำหรับป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารจาก NSAIDs หรือ aspirin³⁹ และเนื่องจากประสิทธิภาพในการลดกรดที่สูงกว่า PPIs ทำให้ vonoprazan น่าจะเหมาะสมสำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงสูง

Histamine receptor type 2 antagonists

สำหรับ histamine receptor type 2 antagonists ได้แก่ cimetidine, ranitidine และ famotidine อาจสามารถใช้ได้เช่นกัน (ไม่ใช่ข้อบ่งใช้ที่ได้รับทะเบียน) โดยเฉพาะในผู้ที่มีความเสี่ยงไม่มาก ทั้งนี้เนื่องจากยาในกลุ่มนี้มีผลลดการหลั่งกรดน้อยกว่า PPIs จึงอาจส่งผลกระทบต่อสมดุลของจุลชีพในลำไส้ไม่มากนัก อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพในการป้องกันการบาดเจ็บก็ต่ำกว่า PPIs ตามไปด้วย โดยมีการศึกษาพบว่าการใช้ยาในขนาดมาตรฐานมีผลป้องกันการเกิดแผลในลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenal ulcer) แต่ไม่มีผลป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร (gastric ulcer) หากจะให้ผลป้องกันการเกิดแผลทั้งที่กระเพาะอาหารและลำไส้ (peptic ulcer) ต้องใช้ขนาดยาเพิ่มเป็นสองเท่า⁴⁰

ตารางที่ 2 ชนิด ขนาดยา และข้อบ่งใช้สำหรับป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนจากยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs)

ชื่อยา	ขนาดยาแนะนำ ^a	ข้อบ่งใช้ที่ได้รับทะเบียน ^b
Proton pump inhibitors		
Omeprazole	20 มิลลิกรัม วันละครั้ง	- ^c
Esomeprazole	20 มิลลิกรัม วันละครั้ง	ป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นจาก NSAIDs รวมถึง NSAIDs ที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อ COX-2 ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง
Lansoprazole	15-30 มิลลิกรัม วันละครั้ง	ป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นจาก NSAIDs
Pantoprazole	20 มิลลิกรัม วันละครั้ง	ป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นจาก NSAIDs
Rabeprazole	20 มิลลิกรัม วันละครั้ง	ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นจาก aspirin ขนาดต่ำ
Potassium-competitive acid blockers		
Vonoprazan	10 มิลลิกรัม วันละครั้ง	ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นจาก aspirin หรือ NSAIDs
Histamine receptor type 2 antagonists		
Cimetidine	400-800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	-
Ranitidine	150-300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	-
Famotidine	20-40 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	-
Mucoprotective drugs		
Misoprostol	200 ไมโครกรัม วันละ 2-4 ครั้ง	ป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารจาก NSAIDs
Rebamipide	100 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง	ป้องกันการเกิดแผลและภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหารจาก NSAIDs
Teprenone	50 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง	-
Irsogladine	4 มิลลิกรัม วันละครั้ง	-

^a ขนาดยาได้จากเอกสารกำกับยาหรือจากที่เคยมีการศึกษา

^b อ้างอิงจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หรือเอกสารกำกับยาของไทย

^c ในสหรัฐอเมริกา มีผลิตภัณฑ์ในรูปยาเม็ดรวมระหว่าง aspirin (81 หรือ 325 มิลลิกรัม) และ omeprazole 40 มิลลิกรัม

Mucoprotective drugs

นอกเหนือจากยาลดการหลั่งกรดแล้ว ยาปกป้องทางเดินอาหาร (mucoprotective/cytoprotective drugs) สามารถใช้ป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารได้เช่นกัน โดย misoprostol ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ prostaglandins เคยเป็นยาหลักที่ใช้ในกรณีนี้เนื่องจากออกฤทธิ์เพิ่มกลไกการปกป้องทางเดินอาหารที่บกพร่องไปจากการใช้ NSAIDs โดยตรง แต่ยานี้ไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบันเนื่องจากฤทธิ์กระตุ้นการเคลื่อนไหวและการเพิ่มสารคัดหลั่งของทางเดินอาหาร จึงมักทำให้เกิดภาวะปวดท้องและท้องเสียรุนแรงจนต้องหยุดใช้ยา⁴¹ ส่วน mucoprotective drugs อื่นที่มีข้อมูลการศึกษาและไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ได้แก่ rebamipide⁴², teprenone⁴³ และ irsogladine⁴⁴ แม้ว่ายาเหล่านี้จะมีกลไกการออกฤทธิ์หลักแตกต่างกัน แต่ล้วนมีจุดเด่นที่สามารถแสดงฤทธิ์ปกป้องทางเดินอาหารส่วนล่างได้ จึงเหมาะสำหรับผู้ที่ไม่สามารถใช้ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดหรือผู้ที่เคยมีการบาดเจ็บของทางเดินอาหารส่วนล่างจาก NSAIDs⁴⁵ อย่างไรก็ตามยากกลุ่มนี้มักต้องรับประทานหลายครั้งต่อวันและอาจมีประสิทธิผลต่ำกว่า PPIs ในการปกป้องทางเดินอาหารส่วนบน

การรักษาอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนจาก NSAIDs

เมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งไม่รุนแรงขึ้น ควรหยุดใช้ NSAIDs และให้ยารักษาอาการเหล่านั้นตามแนวทางการรักษาทั่วไป เช่น ใช้ PPIs หรือ mucoprotective drugs เพื่อรักษาอาการปวดท้องส่วนบนและแสบร้อนกลางอก³⁶ ทั้งนี้ควรพิจารณารักษาโรคหรืออาการที่ทำให้ผู้ป่วยต้องใช้ NSAIDs ด้วยยาหรือวิธีการอื่นร่วมด้วย

กรณีผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อน โดยเฉพาะอย่างยิ่งเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน นอกจากการหยุด NSAIDs แล้ว ผู้ป่วยต้องได้รับการประเมินภาวะสูญเสียเลือดว่ารุนแรงเพียงใด โดยอาจต้องให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ

หรือให้เลือดเพื่อคงปริมาตรของเลือด ทั้งนี้ผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้องเข้ารับการส่องกล้องและทำการหัตถการเพื่อหยุดการไหลของเลือด เช่น การใช้ความร้อนจี้ (thermal coagulation หรือ cauterization) ฉีดยาหดหลอดเลือด (vasoconstrictor เช่น adrenaline) ใช้วัสดุหนีบ (clip) ที่หลอดเลือดบริเวณที่เลือดไหล หรืออาจต้องถ่ายภาพทางรังสีเพื่ออุดเส้นเลือด (embolization) ที่นำเลือดเข้าสู่บริเวณที่มีเลือดไหล รวมทั้งให้ยาบรรเทาอาการปวด⁴⁶ สำหรับภาวะกระเพาะอาหารทะลุ ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดอย่างเร่งด่วนเพื่อปิดรูโหว่ซึ่งทำให้ของเหลวในทางเดินอาหารออกไปสู่ช่องว่างบริเวณเยื่อช่องท้อง (peritoneal cavity) เช่นเดียวกับภาวะทางเดินอาหารอุดตันซึ่งผู้ป่วยต้องเข้ารับการผ่าตัดเพื่อขยายหรือเปิดบริเวณที่อุดตัน⁴⁷

สำหรับยาหลักที่ใช้ในการรักษาภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน คือ PPIs ชนิดฉีด ได้แก่ omeprazole, esomeprazole, lansoprazole และ pantoprazole ซึ่งวัตถุประสงค์ของการใช้ PPIs คือ ลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร (เพิ่ม gastric pH) เพื่อช่วยให้เกิดสภาวะที่ระบบการแข็งตัวของเลือดทำงานได้ดี เลือดไหลน้อยลง และเกิดการสมานแผลในที่สุด⁴⁸ ตัวอย่างของการใช้ esomeprazole ทำโดยฉีดในช่วง 72 ชั่วโมงแรกแบบปริมาณสูงและรวดเร็ว (bolus infusion 30 นาที) ตามด้วยการให้ยาแบบต่อเนื่องช้า ๆ (continuous infusion จนครบ 72 ชั่วโมง) จากนั้นจึงค่อยปรับเป็น PPIs ชนิดรับประทาน ทั้งนี้อาจมีการใช้ octreotide และอนุพันธ์ของ somatostatin ซึ่งมีฤทธิ์ลดการไหลเวียนเลือดไปที่ทางเดินอาหารเพื่อช่วยให้เลือดหยุดไหลได้เร็วขึ้นเป็นยาเสริมจาก PPIs⁴⁹

บทสรุป

อาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนจาก NSAIDs สามารถเกิดขึ้นได้ในหลายลักษณะ โดยผู้ป่วยส่วนมากมักไม่พบอาการแสดงหรืออาจพบอาการที่ไม่รุนแรง อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจน

อาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้ การป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก NSAIDs ทำได้โดยพิจารณาปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อเลือกชนิดของยาที่เหมาะสม ร่วมกับการให้ยาที่ช่วยลดโอกาสการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ โดยยาที่มีบทบาทสำคัญที่สุดได้แก่ PPIs อย่างไรก็ตามการใช้ PPIs ร่วมกับ NSAIDs อาจเป็นการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ จึงจำเป็นต้องพิจารณาว่าผู้ป่วยควรได้รับ PPIs ร่วมด้วย หรือควรใช้ยาอื่นทดแทน NSAIDs หรือไม่ สำหรับผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้นแล้ว หากไม่มีอาการรุนแรงอาจให้ยาชนิดต่าง ๆ เพื่อช่วยบรรเทาอาการได้ แต่หากเกิดภาวะแทรกซ้อน ผู้ป่วยอาจจำเป็นต้องได้รับ PPIs ในรูปแบบฉีดร่วมกับยาอื่น ๆ หรือการทำหัตถการเพื่อหยุดเลือด

เอกสารอ้างอิง

- Panchal NK, Prince Sabina E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A current insight into its molecular mechanism eliciting organ toxicities. *Food Chem Toxicol* 2023; 172:113598.
- Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev* 2008; 88:1547-65.
- Watanabe T, Fujiwara Y, Chan FKL. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review. *J Gastroenterol* 2020; 55:481-95.
- Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7:312-20.
- Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96:7563-8.
- Bruno A, Tacconelli S, Contursi A, Ballerini P, Patrignani P. Cyclooxygenases and platelet functions. *Adv Pharmacol* 2023; 97:133-65.
- FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345:433-42.
- Yang S, Yu M. Role of Goblet Cells in Intestinal Barrier and Mucosal Immunity. *J Inflamm Res* 2021; 14:3171-83.
- Schmassmann A, Zoidl G, Peskar BM, Waser B, Schmassmann-Suhijar D, Gebbers JO, et al. Role of the different isoforms of cyclooxygenase and nitric oxide synthase during gastric ulcer healing in cyclooxygenase-1 and -2 knockout mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290:G747-56.
- Chan FKL, Ching JYL, Tse YK, Lam K, Wong GLH, Ng SC, et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet* 2017; 389: 2375-82.
- Schoen RT, Vender RJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med* 1989; 86:449-58.
- Lichtenberger LM, Zhou Y, Dial EJ, Raphael RM. NSAID injury to the gastrointestinal tract: evidence that NSAIDs interact with phospholipids to weaken the hydrophobic surface barrier and induce the formation of unstable pores in membranes. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58:1421-8.
- Clerici B, Cattaneo M. Pharmacological Efficacy and Gastrointestinal Safety of Different Aspirin Formulations for Cardiovascular Prevention: A Narrative Review. *J Cardiovasc Dev Dis* 2023; 10:137.
- Gurpinar E, Grizzle WE, Piazza GA. COX-Independent Mechanisms of Cancer Chemoprevention by Anti-Inflammatory Drugs. *Front Oncol* 2013; 3:181.

15. Estes LL, Fuhs DW, Heaton AH, Butwinick CS. Gastric ulcer perforation associated with the use of injectable ketorolac. *Ann Pharmacother* 1993; 27:42-3.
16. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanás A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24:121-32.
17. Iwamoto J, Saito Y, Honda A, Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. *World J Gastroenterol* 2013; 19:1673-82.
18. Brun J, Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: the scale of the problem. *Am J Med* 2001; 110:125-135.
19. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf* 2015; 7:31-41.
20. Straube S, Tramèr MR, Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. *BMC Gastroenterol* 2009; 9:41.
21. Lanás A, Perez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1685-93.
22. Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1592-601.
23. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012; 35:1127-46.
24. van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, Guyot P, Karabis A, Moore RA. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:66.
25. Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13:e0190798.
26. Almadi MA, Barkun A, Brophy J. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with gastrointestinal bleeding: an 86-year-old woman with peptic ulcer disease. *JAMA* 2011; 306:2367-74.
27. Lanás A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017; 390:613-24.
28. Scarpignato C, Lanás A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis—an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med* 2015; 13:55.
29. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:728-38.
30. Kamada T, Satoh K, Itoh T, Ito M, Iwamoto J, Okimoto T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. *J Gastroenterol* 2021; 56:303-22.
31. Yuan JQ, Tsoi KKF, Yang M, Wang JY, Threapleton DE, Yang ZY, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43:1262-75.
32. Angiolillo DJ, Weisman SM. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17:97-107.

33. Spiegel BMR, Farid M, Dulai GS, Gralnek IM, Kanwal F. Comparing rates of dyspepsia with Coxibs vs NSAID+PPI: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 448.e27-36.
34. Chen TJ, Liu JY, Hwang SJ. Non-steroidal anti-inflammatory drug and antacid co-prescription in Taiwan: analysis of national insurance claims. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2002; 65:588-93.
35. Brouwers JR, de Smet PA. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27: 462-85.
36. Scheiman JM. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 Suppl 3:S5.
37. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf* 2019; 10:2042098618809927.
38. Bruno G, Zaccari P, Rocco G, Scalese G, Panetta C, Porowska B, et al. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. *World J Gastroenterol* 2019; 25:2706-19.
39. Kawai T, Oda K, Funao N, Nishimura A, Matsumoto Y, Mizokami Y, et al. Vonoprazan prevents low-dose aspirin-associated ulcer recurrence: randomised phase 3 study. *Gut* 2018; 67:1033-41.
40. Tuskey A, Peura D. The use of H2 antagonists in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 Suppl 3:S6.
41. Koch M, Dezi A, Ferrario F, Capurso I. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1996; 156:2321-32.
42. Pittayanon R, Piyachaturawat P, Rerknimitr R, Prueksapanich P, Chaitongrat S, Lertsuwunseri V, et al. Cytoprotective agent for peptic ulcer prevention in patients taking dual antiplatelet agents: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34:1517-22.
43. Zhao C, Wang J, Xiao Q. Efficacy of Teprenone for Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8:647494.
44. Shim KN, Kim JI, Kim N, Kim SG, Jo YJ, Hong SJ, et al. The efficacy and safety of irsogladine maleate in nonsteroidal anti-inflammatory drug or aspirin-induced peptic ulcer and gastritis. *Korean J Intern Med* 2019; 34:1008-21.
45. Guo CG, Leung WK. Potential Strategies in the Prevention of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs-Associated Adverse Effects in the Lower Gastrointestinal Tract. *Gut Liver* 2020; 14:179-89.
46. Lau LHS, Sung JJY. Treatment of upper gastrointestinal bleeding in 2020: New techniques and outcomes. *Dig Endosc* 2021; 33:83-94.
47. Jeong SJ, Lee J. Management of gastric outlet obstruction: Focusing on endoscopic approach. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2020; 11:8-16.
48. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3:231-41.
49. Sgouros SN, Bergele C, Viazis N, Avgerinos A. Somatostatin and its analogues in peptic ulcer bleeding: facts and pathophysiological aspects. *Dig Liver Dis* 2006; 38:143-8.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-037-12-2566

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 19 ธันวาคม 2566

วันที่หมดอายุ: 18 ธันวาคม 2567

วัคซีนไข้เลือดออกเดงกี

ภกษณัฏฐ์ ธีรพันธุ์เมธี

ภ.บ., ภ.ม. (จุลชีววิทยา), Dr.Pharm.Sci. (Molecular Microbiology)

ปิยทิพย์ ชนตยาภรณ์

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

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ประเทศไทยเป็นประเทศในเขตร้อนชื้นซึ่งพบโรคติดต่อที่เกิดจากสัตว์พาหะหลายชนิด โดยหนึ่งในสัตว์พาหะที่สำคัญในการนำโรค คือ ยุง โดยยุงลายเป็นพาหะที่สำคัญในการแพร่กระจายโรคไข้เลือดออกเดงกี ซึ่งไข้เลือดออกเดงกีเป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสเดงกี (Dengue virus) ไวรัสซึ่งมียุงลาย (*Aedes aegypti* หรือ *Aedes spp.*) เป็นพาหะและพบมากที่สุดในโลก เมื่อติดเชื้อไวรัสชนิดนี้อาจทำให้มีอาการตั้งแต่การติดเชื้อไวรัสแบบไม่แสดงอาการ (asymptomatic infection) ไปจนถึงไข้เลือดออกเดงกีที่มีอาการช็อค (dengue shock syndrome; DSS) และไข้เลือดออกเดงกีที่มีผลต่อหลายอวัยวะ (expanded dengue syndromes; EDS) ซึ่งทั้งสองอาการดังกล่าวนี้อาจส่งผลรุนแรงจนถึงขั้นเสียชีวิตหากไม่ได้รับการรักษาตั้งแต่ต้น เนื่องจากพยาธิสภาพที่สำคัญของไข้เลือดออกเดงกีคือ การรั่วของพลาสมาและภาวะเลือดออก นอกจากนี้แล้ว ไข้เลือดออกเดงกียังเป็นโรคติดต่อไวรัสที่ไม่มียาฆ่าเชื้อไวรัสโดยตรง การรักษาทำได้แต่เพียงรักษาแบบประคับประคองตามอาการ และในผู้ป่วยที่อาการเข้าสู่วิกฤตอาการมักจะแย่ลงอย่างกะทันหัน ดังนั้นการรักษาจึงจำเป็นต้องได้รับการติดตามอาการตั้งแต่เริ่มต้น วิธีการป้องกันที่ดีที่สุดสำหรับไข้เลือดออกเดงกี คือ การป้องกันไม่ให้ยุงกัด นอกจากนี้อาจจะรับวัคซีนเพื่อลดอาการรุนแรงของโรค ในปัจจุบันนี้มีวัคซีนสำหรับไข้เลือดออกเดงกี 2 ชนิด คือ Dengvaxia® ซึ่งเริ่มใช้ในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2560 และมีข้อบ่งชี้การใช้ในช่วงอายุ 9-45 ปี และ Qdenga® ซึ่งเริ่มใช้ในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2566 และมีข้อบ่งชี้การใช้ในช่วงอายุ 4-60 ปี ตามลำดับ นอกจากนี้แล้ววัคซีนไข้เลือดออกเดงกีทั้งสองชนิดนี้ยังมีข้อแนะนำในการใช้ที่แตกต่างกัน ซึ่งบุคลากรทางการแพทย์ควรมีความเข้าใจเพื่อให้คำแนะนำ และใช้วัคซีนได้อย่างถูกต้อง

คำสำคัญ

ไวรัสเดงกี, ไข้เลือดออกเดงกี, วัคซีน dengvaxia, วัคซีน Qdenga

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถ ดังนี้

1. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงข้อมูลเกี่ยวกับเชื้อไวรัสเดงกี และอาการแสดง
2. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงความแตกต่างของวัคซีน ไข้เลือดออกเดงกี Dengvaxia® และ Qdenga®

บทนำ

ไข้เลือดออกเดงกีจัดเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขทั่วโลก สาเหตุของโรคเกิดจากการติดเชื้อไวรัสเดงกี (Dengue virus) ซึ่งแพร่กระจายโดยมียุงลาย (*Aedes aegypti* หรือ *Aedes spp.*) เป็นพาหะ ไข้เลือดออกเดงกีจัดเป็นโรคที่มียุงเป็นพาหะที่พบมากที่สุดในโลก ในแต่ละปีมีผู้ติดเชื้อประมาณ 390 ล้านคนทั่วโลก แต่พบผู้ป่วยแสดงอาการประมาณ 96 ล้านคน¹ ปัจจุบันไม่มียาที่ใช้ในการรักษาโรคนี้ อย่างเฉพาะเจาะจง ทำได้เพียงรักษาตามอาการ การป้องกันที่ดีที่สุดคือป้องกันไม่ให้ยุงกัด อีกทางเลือกหนึ่งคือการรับวัคซีนไข้เลือดออกเดงกี ประเทศไทยมีวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีชนิดแรกตั้งแต่ปี พ.ศ. 2560 และชนิดที่สองเมื่อปี พ.ศ. 2566 บทความนี้จึงต้องการให้ความรู้เกี่ยวกับไวรัส ไข้เลือดออกเดงกี ลักษณะอาการแสดง ข้อมูลของวัคซีน ไข้เลือดออกเดงกี ข้อควรระวังและผู้ที่เหมาะสมกับการใช้วัคซีนแต่ละชนิด

โรคไข้เลือดออก

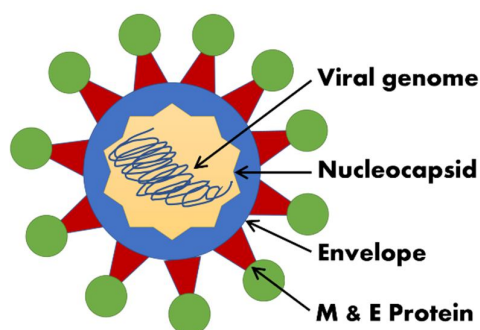
โรคไข้เลือดออกที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส (viral hemorrhagic fever)² จะเป็นกลุ่มโรคที่มีอาการต่ออวัยวะภายในร่างกายหลายระบบ โดยเฉพาะระบบไหลเวียนโลหิต ซึ่งทำให้หยุดเลือดได้ยากเมื่อเกิดเลือดออก ซึ่งอาจจะมีทั้งที่มองเห็นเป็นจ้ำเลือด หรือเกิดผลกระทบต่ออวัยวะภายในได้ โดยชนิดของไวรัสมีผลต่ออาการแสดงและระดับความรุนแรงของโรค ซึ่งมีตั้งแต่อาการน้อยไปจนถึงอาการรุนแรง

จนอาจส่งผลทำให้เสียชีวิตได้ โดยส่วนใหญ่โรคไข้เลือดออกที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสจะไม่มีารรักษาหรือวัคซีนเฉพาะโรค การรักษาจะเป็นเพียงการรักษาแบบประคับประคองเท่านั้น

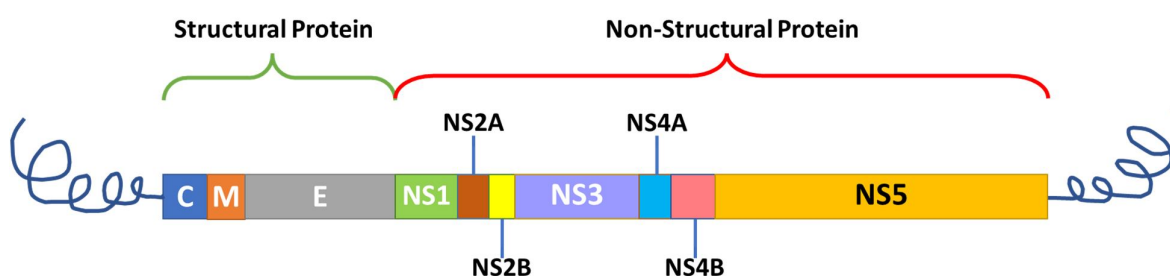
ไวรัสไข้เลือดออกเดงกีเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกลุ่มโรคไข้เลือดออกมากที่สุด ไวรัสนี้แพร่กระจายโดยมียุงลายเป็นพาหะ และเป็นไวรัสที่มีการแพร่กระจายโดยมีแมลงเป็นพาหะมากที่สุดในโลก ประเทศเขตร้อนพบไวรัสเดงกีเกือบทุกประเทศ ทำให้มีผู้ที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อประมาณ 3.6 พันล้านคน ในแต่ละปีมีผู้ติดเชื้อประมาณ 390 ล้านคน โดยในจำนวนนี้มีผู้ที่แสดงอาการไข้เลือดออกเดงกีประมาณ 96 ล้านคน³ จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ซึ่งเก็บข้อมูลจากมากกว่า 100 ประเทศ พบว่าในทวีปอเมริกา เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และบริเวณตะวันตกของทะเลแปซิฟิก เป็นพื้นที่ที่มีการแพร่ระบาดของโรคมากที่สุด มีรายงานจำนวนผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีเพิ่มขึ้นถึง 30 เท่า ภายใน 5 ทศวรรษ⁴ ทำให้องค์การอนามัยโลกจัดให้ไข้เลือดออกเดงกีเป็นโรคติดเชื้อไวรัสที่มียุงพาหะและมีการแพร่กระจายอย่างรวดเร็วที่สุด มีหลายปัจจัยที่ทำให้โรคนี้อมีการแพร่กระจายอย่างรวดเร็ว เช่น การเดินทางที่เพิ่มมากขึ้น หรือการที่คนขยายพื้นที่อยู่อาศัยออกไปนอกเมืองมากขึ้น รวมถึงภาวะโลกร้อนดังนั้นการควบคุมการแพร่กระจายของโรคโดยเฉพาะในประเทศที่มีการระบาดจึงเป็นเรื่องสำคัญ

ไวรัสเดงกี (Dengue virus)

ไวรัสเดงกีถูกจัดอยู่ใน genus *Flavivirus* ในตระกูล *Flaviviridae* โดยลักษณะอนุภาคของไวรัสมีรูปร่างกลม ขนาดประมาณ 50 ไมโครเมตร มีสารพันธุกรรมเป็นอาร์เอ็นเอเส้นเดี่ยว สายบวก ซึ่งหุ้มอยู่กับโปรตีนแคปซิด (capsid protein) โดยจะเรียกส่วนนี้ว่านิวคลีโอแคปซิด (nucleocapsid) โดยโครงสร้างนี้จะถูกหุ้มด้วยเยื่อหุ้ม (membrane) ซึ่งเป็นผนังไขมันสองชั้น (lipid bilayer) โดยมีโปรตีนเมมเบรน (Membrane (M) protein) และโปรตีนเอนเวลอป (Envelope (E) protein) เกาะอยู่ด้วย⁶ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 โครงสร้างของไวรัสเดงกี



รูปที่ 2 โครงสร้างจีโนมของไวรัสเดงกี ประกอบด้วยโปรตีนโครงสร้าง (structural protein) 3 ชนิด และโปรตีนที่ไม่ใช่โครงสร้าง (nonstructural protein) 7 ชนิด

สารพันธุกรรมของไวรัสแปลรหัสได้เป็นโปรตีนทั้งหมด 10 ชนิด ได้แก่ โปรตีนโครงสร้าง (structural proteins) 3 ชนิด คือ capsid (C), membrane (M) และ envelope (E) โดยมีโปรตีนที่ไม่ใช่โครงสร้าง (nonstructural proteins) อีก 7 ชนิด คือ NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, และ NS5^{7,8} (รูปที่ 2)

ไวรัสเดงกีแบ่งออกเป็น 4 ซีโรทัยป์ (serotype) คือ ซีโรทัยป์ 1, 2, 3 และ 4 โดยแต่ละสายพันธุ์มีกรดอะมิโนที่เหมือนกันเพียงร้อยละ 60-75⁹ ซึ่งทุกสายพันธุ์สามารถก่อโรคได้เหมือนกัน เมื่อผู้ป่วยถูกยุงพาหะที่มีไวรัสกัด และได้รับไวรัสเข้าสู่ร่างกาย ไวรัสเดงกีจะเข้าไปภายในเซลล์ผู้ป่วยหรือเซลล์เจ้าบ้าน (host cell) โดยเซลล์เจ้าบ้านจะใช้เยื่อหุ้มเซลล์สร้างถุงหุ้มอนุภาคไวรัสขนาดใหญ่แล้วนำเข้าไปภายในเซลล์ เรียกระบวนการนี้ว่าเอนโดไซโทซิส (endocytosis) ถุงหุ้มที่เกิดขึ้นเรียกว่าเอนโดโซม (endosome) ถุงหุ้มไวรัสนี้จะเข้า

ไปภายในเซลล์ส่วนลึก หลังจากนั้นไวรัสจะออกจากเอนโดโซม โดยโปรตีนอีของไวรัสจะเกิดการรวมกับถุงหุ้มเมมเบรน ส่วนของนิวคลีโอแคพซิดจะถูกปล่อยออกมาในส่วนไซโทพลาสซึม (cytoplasm) ของเซลล์ จากนั้นอาร์เอ็นเอซึ่งเป็นจีโนมของไวรัสจะถูกปล่อยออกมาจากนิวคลีโอแคพซิดเพื่อใช้กลไกของเซลล์เจ้าบ้านในการเพิ่มปริมาณอาร์เอ็นเอจีโนมของไวรัส โดยใช้ไรโบโซมบนเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (endoplasmic reticulum; (ER)) ของเซลล์เจ้าบ้านเพื่อสร้างพอลิเพปไทด์ (polypeptide) ของไวรัส จากนั้นพอลิเพปไทด์นี้จะถูกตัดออกเป็นโปรตีนไวรัสทั้งสิบชนิด อาร์เอ็นเอของไวรัสที่เพิ่งสร้างขึ้นใหม่จะถูกจับเข้ากับโปรตีนซี และกลายเป็นนิวคลีโอแคพซิด และจะเข้าสู่ส่วน ER และถูกหุ้มด้วยเยื่อหุ้มเมมเบรนของ ER จากนั้นไวรัสจะเดินทางผ่านส่วนกอลจิแอปพาราตัส (golgi apparatus) เกิดการรวมโครงสร้างของอนุภาคไวรัสอยู่ในโครงสร้างที่พร้อมจะปลดปล่อยออกจากเซลล์เพื่อติดต่อสู่เซลล์อื่น ๆ ต่อไป⁸

อาการแสดง

ผู้ได้รับเชื้อไวรัสเดงกีจะมีการดำเนินของโรคใช้เลือดออกเดงกีออกเป็น 3 ระยะคือ ระยะไข้ ระยะวิกฤต และระยะฟื้นตัว โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ (มากกว่าร้อยละ 50) จะไม่แสดงอาการ (asymptomatic infection) ผู้ป่วยเพียงส่วนน้อยจะพบการแสดงอาการ โดยอาการของโรคใช้เลือดออกเดงกีมีหลากหลาย¹⁰ และมีอาการหลายระดับ ตั้งแต่ไข้ไม่ทราบสาเหตุ (undifferentiated fever) ไข้เดงกี (dengue fever; DF) ไข้เลือดออกเดงกี (dengue hemorrhagic fever; DHF) ซึ่งมีการดำเนินของโรคเพียงระยะไข้เท่านั้น หรือในรายที่มีอาการรุนแรงจะเกิดไข้เลือดออกเดงกีที่มีอาการช็อคร่วม (dengue shock syndrome; DSS) และไข้เลือดออกเดงกีที่มีผลต่อหลายอวัยวะ (expanded dengue syndromes; EDS) ซึ่งอาจรุนแรงจนถึงขั้นเสียชีวิต¹¹ โดยอย่างไรก็ตามเชื้อทั้ง 4 ซีโรทัยป์ มีการแสดงออกไม่แตกต่างกัน เมื่อร่างกายได้รับเชื้อแล้ว มักจะมีระยะพักตัวโดยเฉลี่ยประมาณ 4-7 วัน พยาธิสภาพที่สำคัญและทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ คือ ภาวะการรั่วของพลาสมา และภาวะเลือดออกผิดปกติ โดยภาวะทั้งสองชนิดมักพบในระยะวิกฤต อย่างไรก็ตามการตรวจพบการติดเชื้อไวรัสเดงกีตั้งแต่ในระยะแรกจะช่วยให้อัตราการเสียชีวิตลดลง อาการแสดงสามารถแบ่งออกเป็น 3 ระยะดังนี้

1. ระยะไข้

ในช่วงแรกเมื่อผ่านระยะพักตัวประมาณ 4-7 วันแล้ว ผู้ป่วยจะมีไข้สูงลอย โดยมีไข้มากกว่า 38.5 องศาเซลเซียส อาจมีอาการปวดหัว ปวดเข่าตา คลื่นไส้ อาเจียน ปวดกล้ามเนื้อและข้อ ในบางครั้งอาจพบผื่นขึ้นได้ ในผู้ป่วยเด็กอาจมีไข้สูงได้แต่อาการโดยรวมมักจะน้อยกว่าในผู้ใหญ่ อาจพบอาการเลือดออกใต้ผิวหนังได้โดยเฉพาะบริเวณที่มีการเจาะเลือด การตรวจร่างกายโดยแพทย์สามารถคลำเจอตับโตได้ โดยการตรวจวินิจฉัยในห้องปฏิบัติการจะสามารถตรวจพบภาวะเกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวต่ำ โดยมักพบ

ร่วมกับค่าเอนไซม์ aminotransferase ของตับที่เพิ่มสูงขึ้น อาการในระยะนี้จะคงอยู่ประมาณ 3-7 วัน ผู้ป่วยส่วนมากจะหายได้โดยไม่มีภาวะอื่นแทรกซ้อน^{10,11} ในช่วง 3-5 วันแรก การตรวจหา IgM ในผู้ป่วยนั้นจะพบได้ในผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 และเมื่อมีอาการป่วยประมาณ 6-10 วัน จะตรวจพบ IgM ได้ประมาณร้อยละ 93 และ IgM จะคงอยู่ไปอีกประมาณ 2-3 เดือน ดังนั้นการตรวจ IgM ในผู้ป่วยต้องสงสัยอาจไม่ได้บ่งบอกการติดเชื้อไวรัสเดงกีได้อย่างปัจจุบันจำเป็นต้องพิจารณาการตรวจอื่นเช่น การตรวจหาแอนติเจน (antigen) หรือการตรวจผลด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรส (polymerase chain reaction; PCR)^{8,11}

2. ระยะวิกฤต

ระยะวิกฤตพบได้ในผู้ป่วยน้อยราย ระยะเวลาระยะไข้เข้าสู่ระยะวิกฤตอาจใช้เวลาประมาณ 4-7 วัน มักพบอาการในช่วงที่ไข้ลดลง ช่วงแรกของภาวณนี้ผู้ป่วยจะมีความรู้สึกตัวดี สิ่งที่ต้องเฝ้าระวัง คือ ภาวะการรั่วของพลาสมาและภาวะเลือดออก อาการที่เกิดจากภาวะการรั่วของพลาสมา คือ อาการอาเจียนอย่างต่อเนื่องอาการปวดท้องเพิ่มขึ้น และอาการบวมของตับ เมื่อตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการจะพบค่าของฮีมาโตคริต (hematocrit; HCT) เพิ่มขึ้น จำนวนเกล็ดเลือดลดลง ระดับโปรตีนและอัลบูมินในเลือดลดลง เนื่องจากปริมาณพลาสมาในหลอดเลือดรั่วออกไปทำให้เลือดเข้มข้น นอกจากนี้ยังอาจเกิดภาวะน้ำคั่งในช่องท้องและปอดได้ ช่วงแรกค่าความดันโลหิตที่หัวใจบีบตัวหรือความดันตัวบน (systolic blood pressure) อาจไม่เปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มขึ้นเล็กน้อย เนื่องจากร่างกายมีกลไกเพื่อชดเชยระบบไหลเวียนโลหิต โดยพบว่าความต่างของค่าความดันโลหิตระหว่างตัวบนและตัวล่างลดลง แต่เมื่อเข้าสู่ภาวะความดันโลหิตต่ำ ค่าความดันตัวบนจะลดลงอย่างรวดเร็ว ความต่างของค่าความดันลดลงร่วมกับการพบหลอดเลือดส่วนปลายเกิดยุบตัว (collapse) ซึ่งหากมีภาวะดังกล่าวจะถือว่าผู้ป่วยมีภาวะไข้เลือดออกเดงกีที่มีอาการช็อคร่วม

(dengue shock syndrome; DSS) และต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน ผู้ป่วยอาจเกิดภาวะอวัยวะต่าง ๆ ล้มเหลว ภาวะนี้อาจจะไม่สามารถทำการกู้ชีพได้ อีกภาวะที่สำคัญคือภาวะเลือดออก ซึ่งเกิดจากผู้ป่วยมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ร่วมกับมีความผิดปกติของผนังหลอดเลือด โดยมักพบในผู้ใหญ่มากกว่าในเด็ก ภาวะนี้จะพบจำเลือดออกขนาดใหญ่ใต้ผิวหนัง เลือดออกตามเนื้อเยื่ออ่อนต่าง ๆ เช่น ระบบทางเดินอาหาร ทำให้อาเจียนเป็นเลือด หรือถ่ายอุจจาระออกมาเป็นสีดำ เป็นต้น ผู้ป่วยบางรายอาจมีภาวะเลือดออกภายในผิดปกติรุนแรง และอาจเกิดภาวะเลือดออกในช่องท้องได้ ภาวะนี้ผู้ป่วยอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงที่อวัยวะต่าง ๆ ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม หรือได้รับการรักษาไม่ทันเวลาอาจจะทำให้เสียชีวิตได้^{10,11}

3. ระยะฟื้นตัว

ระยะฟื้นตัว คือ ระยะที่ร่างกายพยายามแก้ไขภาวะสมดุลของหลอดเลือดเพื่อให้กลับเข้าสู่ภาวะปกติ ซึ่งมักเกิดภายหลังการรั่วของพลาสมาประมาณ 48-72 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยจะไม่มีอาการรั่วของพลาสมาแล้ว พลาสมาที่รั่วออกไปจะถูกดูดซึมกลับเข้าสู่หลอดเลือด อาการแสดงทางคลินิกต่าง ๆ ตีขึ้น ในระยะนี้อาจสังเกตเห็นผื่นแดงเป็นปื้นร่วมกับมีอาการคันเกิดขึ้นได้โดยผื่นอาจจะเป็นได้ยาวนานถึง 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยผู้ใหญ่จะพบว่ามีอาการอ่อนเพลียต่อไปได้อีกหลายสัปดาห์หลังจากเข้าสู่ระยะฟื้นตัว เมื่อหายจากโรคแล้วผู้ป่วยจะมีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสเดงกีสายพันธุ์นั้นไปตลอดชีวิต (homotypic protection) แต่จะมีภูมิคุ้มกันต่อสายพันธุ์อื่น (heterotypic protection) เพียง 1-2 ปี^{10,11}

วัคซีนไข้เลือดออกเดงกี

ความพยายามพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีเริ่มครั้งแรกตั้งแต่ปี พ.ศ. 2472¹² แต่ไม่ประสบผลสำเร็จ ปัญหาและอุปสรรคในการพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพมีหลายประการ เช่น ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นหลังจากการติดเชื้อตามธรรมชาติสามารถป้องกันการติดเชื้อ

สายพันธุ์อื่นได้เพียง 1-2 ปี แต่การติดเชื้อสายพันธุ์อื่นซ้ำมักจะทำให้เกิดอาการแสดงที่รุนแรง แสดงให้เห็นว่าการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายทำให้เพิ่มความรุนแรงของอาการ การพัฒนาวัคซีนจึงมุ่งเน้นไปที่การพัฒนาวัคซีนที่ประกอบด้วยไวรัสทั้ง 4 สายพันธุ์ (tetravalent) เพื่อที่จะป้องกันการติดเชื้อทั้ง 4 สายพันธุ์ได้พร้อมกัน อุปสรรคที่สำคัญอีกข้อหนึ่ง คือ การไม่มีสัตว์ทดลองที่เหมาะสมในการทดสอบประสิทธิภาพของวัคซีน จนกระทั่งปี พ.ศ. 2558 วัคซีนไข้เลือดออกเดงกีชนิดแรกของโลก (Dengvaxia®, Sanofi-Pasteur) ได้รับอนุญาตให้ใช้เป็นครั้งแรก โดยประเทศเม็กซิโกเป็นประเทศแรกที่อนุญาตให้ใช้ จากนั้นมีอีกหลายประเทศที่อนุญาตให้ใช้วัคซีนชนิดนี้รวมถึงประเทศไทยด้วย ซึ่งได้อนุญาตให้ใช้วัคซีนนี้ในช่วงปลายปี พ.ศ. 2560 ในปี พ.ศ. 2566 มีการนำวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีชนิดที่สองที่รู้จักในชื่อ Qdenga® ซึ่งผลิตโดย Takeda เข้ามาใช้ อย่างไรก็ตาม วัคซีนทั้งสองชนิดมีการผลิต และการใช้ที่แตกต่างกัน โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

Dengvaxia®

วัคซีนไข้เลือดออกเดงกีชนิดนี้ประกอบด้วยเชื้อ 4 สายพันธุ์ และเป็นวัคซีนชนิดเชื้อเป็นที่ทำให้อ่อนฤทธิ์ลง (Live attenuated vaccine) วัคซีนนี้เป็นวัคซีนไคเมอร์ริก chimeric (Chimeric Yellow Fever Dengue Tetravalent Dengue Vaccine; CYD-TVD) ที่นำส่วนประกอบของไวรัส 2 ชนิดมารวมกันเป็นอนุภาคเดียวกัน โดยใช้ไวรัสไข้เหลือง (yellow fever virus; YFV) สายพันธุ์ 17D (YFV 17D) เป็นแกนในการสร้างอนุภาคไวรัสเดงกีที่เป็นส่วนประกอบของวัคซีน โดยการแทนที่ยีน E และ M ของ YFV 17D ด้วยยีน E และ M ของไวรัสเดงกีแต่ละสายพันธุ์ใน 1 อนุภาคจนครบทั้ง 4 สายพันธุ์ ทำให้อนุภาคไวรัสที่สร้างขึ้นประกอบด้วย envelope และ membrane protein จากไวรัสเดงกี โดยมี capsid และ nonstructural protein จากไวรัสไข้เหลืองสายพันธุ์ 17D^{13,14} วัคซีนนี้เตรียมอยู่ในรูปผงแห้งจากการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (freeze dry หรือ lyophilization) ไม่มีสาร

เสริมภูมิคุ้มกัน (adjuvant) และสารกันเสีย โดยสายพันธุ์ของไวรัสเดงกีที่นำมาใช้เตรียมวัคซีน มีดังนี้¹⁵

DENV-1: PUO-359/TVP-1140 Thai strain

DENV-2: PUO-218 Thai strain

DENV-3: PaH881/88 Thai strain

DENV-4: 1228 (TVP-980) Indonesian strain

สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทยและสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย ได้แนะนำการฉีดวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีชนิดนี้ในช่วงอายุ 9-45 ปี โดยให้ 3 ครั้ง โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) และฉีดแต่ละครั้งห่างกัน 6 เดือน (0, 6, 12 เดือน)¹⁶ จากผลการศึกษาการตอบสนองต่อวัคซีนพบว่าวัคซีนสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อไวรัสเดงกีได้ทั้ง 4 สายพันธุ์หลังจากได้รับวัคซีนครบเป็นเวลาประมาณ 5 ปี¹⁷ โดยมีผลในการป้องกันการเกิดอาการแทรกซ้อนรุนแรงและการนอนโรงพยาบาลได้ในกรณีที่ได้รับเชื้อภายหลังการได้รับวัคซีน โดยผลการศึกษาพบว่าหลังฉีดวัคซีนสามารถป้องกันติดเชื้อแบบมีอาการร้อยละ 82 ลดการป่วยแบบนอนโรงพยาบาล ร้อยละ 79 และป้องกันติดเชื้อแบบรุนแรงได้ร้อยละ 84¹⁸ อาการข้างเคียงจากวัคซีนที่พบบ่อยมีอาการน้อยถึงปานกลาง เช่น อาการปวดบริเวณที่ฉีดวัคซีน ปวดหัว ปวดกล้ามเนื้อ และอาการเหล่านี้มักหายได้เองภายใน 3 วัน โดยที่ไม่พบผลกระทบซึ่งส่งผลในระยะยาว¹⁶

คำแนะนำเพิ่มเติมสำหรับวัคซีนชนิดนี้ คือ ผู้ที่รับวัคซีนต้องมีประวัติเคยเป็นโรคไข้เลือดออกเดงกีมาก่อน จากรายงานของบริษัทผู้ผลิตพบว่า กรณีให้วัคซีนนี้ในผู้ที่เคยมีประวัติการติดเชื้อไข้เลือดออกเดงกีมาก่อน วัคซีนจะมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเป็นไข้เลือดออกเดงกีแบบรุนแรง และลดโอกาสการนอนโรงพยาบาลหากติดเชื้อ แต่การให้วัคซีนแก่ผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อนพบว่าวัคซีนเพิ่มความเสี่ยงในการต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหากมีการติดเชื้อไข้เลือดออกเดงกีและเสี่ยงต่อการเป็นไข้เลือดออกเดงกีแบบรุนแรงเพิ่มสูงขึ้น จากรายงานนี้สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทยและสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

จึงให้คำแนะนำเพื่อเป็นแนวทางในเวชปฏิบัติในการให้วัคซีนไข้เลือดออกเดงกีว่า เนื่องจากการทดสอบเชื้อไข้เลือดออกทั่วไปทางเวชปฏิบัติด้วยวิธี ELISA หรือ Rapid test ด้วยวิธี Immunochromatography จะไม่มีความไวเพียงพอที่จะตรวจในผู้ที่เคยได้รับเชื้อไข้เลือดออกเมื่อนานมาแล้ว ที่มีระดับแอนติบอดีในเลือดต่ำจนวัดไม่ได้ ซึ่งการให้ผลลบอาจไม่สามารถบอกได้แน่นอนว่าผู้ป่วยไม่เคยติดเชื้อมาก่อน ดังนั้นควรซักประวัติและประเมินความเสี่ยงก่อนการให้วัคซีน นอกจากนี้แล้วควรต้องอธิบายความเสี่ยงซึ่งพบในผลการศึกษานี้ให้กับผู้ป่วย โดยเฉพาะการให้ในเด็ก¹⁶ สำหรับประเทศสหรัฐอเมริกาได้แนะนำการใช้วัคซีน Dengvaxia® กับเด็กอายุ 9-16 ปี ที่อยู่ในพื้นที่ระบาดและต้องมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันการติดเชื้อ เช่น การตรวจผลด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรสเพื่อตรวจหาอินแอนติเจนของไวรัสหรือตรวจหาแอนติบอดีชนิด IgG ต่อเชื้อไวรัสเดงกี และในกรณีที่ตรวจพบการติดเชื้อไวรัสเดงกีแนะนำให้ผู้รับวัคซีนควรเว้นระยะห่างหลังการติดเชื้อประมาณ 6 เดือน¹⁸

วัคซีน Dengvaxia® ถูกเตรียมมาในรูปของผงแห้งต้องเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียสห้ามนำไปแช่แข็ง ก่อนการนำไปใช้จะต้องละลายด้วยน้ำเกลือความเข้มข้น 0.4% และเมื่อละลายวัคซีนด้วยสารน้ำแล้วควรฉีดทันที หากไม่สามารถฉีดได้ทันทีสามารถเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียสได้นาน 30 นาที¹⁹

Qdenga®

วัคซีน Qdenga® ผลิตโดยบริษัท Takeda เป็นวัคซีนชนิดเชื้อเป็นที่อ่อนฤทธิ์ลงประกอบด้วยไวรัส 4 สายพันธุ์เช่นกัน โดยใช้ไวรัสสายพันธุ์ที่ 2 เป็นแกน และแทนที่โปรตีน E และ M จนครบทั้ง 4 สายพันธุ์ วัคซีน Qdenga® ได้ขึ้นทะเบียนแล้วในประเทศไทย นอกจากนี้ยังมีการนำไปใช้แล้วในหลายประเทศ ได้แก่ อินโดนีเซีย บราซิล อาร์เจนตินา อังกฤษ และสหภาพยุโรป แต่ยังไม่มีการนำเข้าโดยประเทศสหรัฐอเมริกา (ข้อมูล ณ วันที่ 11 กรกฎาคม พ.ศ. 2566)²⁰

วัคซีน Qdenga® สามารถฉีดในช่วงอายุ 4-60 ปี โดยไม่ต้องตรวจว่าเคยติดเชื้อไวรัสเดงกีมาก่อนหรือไม่ การฉีดวัคซีนชนิดนี้จะฉีด 2 ครั้ง เว้นเวลาห่างกันประมาณ 3 เดือน²¹ วัคซีนชนิดนี้มีผลข้างเคียงเล็กน้อย เช่น อาการปวดบริเวณที่ฉีดวัคซีน ปวดหัว ปวดกล้ามเนื้อ และอาการเหล่านี้มักหายได้เองในระยะเวลาประมาณ 1-3 วัน ซึ่งผลข้างเคียงเหล่านี้เหมือนอาการข้างเคียงของการฉีดวัคซีนชนิดอื่น ภายหลังการฉีดวัคซีน Qdenga® พบว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันไข้เลือดออกแดงก็จากทุกสายพันธุ์ได้ประมาณ

ร้อยละ 80 และป้องกันอาการไข้เลือดออกแดงที่รุนแรงที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลได้ประมาณร้อยละ 90²¹

วัคซีนอยู่ในรูปผงแห้ง วัคซีนต้องเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และห้ามนำไปแช่แข็ง ก่อนนำไปใช้ต้องละลายด้วยสารน้ำเกลือความเข้มข้น 0.22% โดยเมื่อละลายวัคซีนด้วยสารน้ำแล้วควรฉีดทันที หากไม่สามารถฉีดได้ทันที วัคซีนสามารถเก็บที่อุณหภูมิห้อง (ไม่เกิน 32.5 องศาเซลเซียส) ได้ไม่เกิน 2 ชั่วโมง²¹ ความแตกต่างของวัคซีนไข้เลือดออกแดงก็แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความแตกต่างที่สำคัญของวัคซีนไข้เลือดออกแดงที่^{16,21}

	Dengvaxia®	Qdenga®
แกนวัคซีน	Yellow fever virus สายพันธุ์ 17D	DENV-2
จำนวนสายพันธุ์	Tetravalent (DENV-1, 2, 3, 4)	Tetravalent (DENV-1, 2, 3, 4)
ช่วงอายุที่แนะนำ	9-45 ปี	4-60 ปี
การฉีด	3 ครั้ง ห่างกันครั้งละ 6 เดือน	2 ครั้ง ห่างกัน 3 เดือน
การตรวจสอบประวัติการติดเชื้อไวรัสเดงกี	ควรมีการยืนยันผลการติดเชื้อมาก่อนได้รับวัคซีน	ไม่จำเป็นต้องมีการยืนยันผล

อย่างไรก็ตามเนื่องจากวัคซีน Dengvaxia® และ Qdenga® เป็นวัคซีนใหม่ และเป็นวัคซีนชนิดเชื้ออ่อนฤทธิ์ลง ดังนั้นการใช้ในผู้ป่วยบางกลุ่มจึงยังไม่แนะนำ เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง นอกจากนี้ข้อมูลการศึกษาในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตรยังมีไม่เพียงพอ ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่ม

ดังกล่าวจึงยังไม่แนะนำให้ใช้วัคซีน²² และเนื่องจากไข้เลือดออกแดงก็ถือเป็นโรคติดต่อที่เกิดจากไวรัสในสัตว์พาหะที่พบทั่วโลก ปัจจุบันจึงมีความพยายามในการพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกแดงก็อีกหลายชนิด โดยวัคซีนเหล่านี้อยู่ในระหว่างการพัฒนาทางคลินิก ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 วัคซีนไข้เลือดออกเดงกีที่อยู่ในระหว่างการพัฒนา^{14,23-25}

Candidate	ชนิด	ผู้พัฒนา	แอนติเจน	Adjuvant	สถานะของ การศึกษา ทางคลินิก
TV003/TV005 (LATV)	Live, attenuated and recombinant (DENV-2 in DENV-4 backbone)	Butantan Institute	DENV-1,3,4 whole genome DENV-2 prM/E	ไม่มี	ระยะที่ 3
TDENV-PIV	Inactivated	GSK/WRAIR/Fiocruz	DENV-1-4 whole genome	AS03	ระยะที่ 2
TDENV-LAV + TDENV-PIV	Live, attenuated and inactivated (heterologous prime-boost)	WRAIR	DENV-1-4 whole genome	Alum (with PIV)	ระยะที่ 1
TVDV	tetravalent DNA vaccine	Vical	monovalent plasmid contains the prM/E genes of dengue 1, 2, 3, or 4 viruses cloned into the backbone plasmid	Vaxfectin	ระยะที่ 1
V180	Recombinant subunit (non-VLP)	Merck	DENV-1-4 E protein	ISCOMATRIX	ระยะที่ 1

บทสรุป

ไข้เลือดออกเดงกีเป็นโรคติดเชื้อที่ไม่มียารักษาอย่างจำเพาะเจาะจง หากพบผู้ป่วยติดไวรัสเดงกี การรักษาจะเป็นการรักษาแบบประคับประคองตามอาการเท่านั้น คำแนะนำในการป้องกันที่ดีที่สุด คือ หลีกเลี่ยงการถูกยุงลายกัด เพื่อไม่ให้เกิดการรับเชื้อเข้าสู่ร่างกาย คำแนะนำในการป้องกันอีกวิธีหนึ่ง คือ การรับวัคซีนเพื่อลดความรุนแรงของโรคไข้เลือดออกเดงกี อย่างไรก็ตามวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีทั้งสองชนิดที่มีอยู่ในท้องตลาดมีข้อแนะนำการให้ที่แตกต่างกัน บุคลากรทางการแพทย์จึงควรเข้าใจลักษณะของวัคซีนที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะวัคซีน

ที่พัฒนาขึ้นใหม่จำเป็นต้องเฝ้าติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดต่อผู้ป่วยต่อไป การพัฒนาวัคซีนใหม่ถือเป็นความก้าวหน้าในวงการสาธารณสุขในการควบคุมโรค บุคลากรที่เกี่ยวข้องควรให้ความสนใจและติดตามข้อมูลข่าวสารเป็นระยะ

เอกสารอ้างอิง

1. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6(8):e1760.
2. Center for Disease Control and Prevention. What are VHF? 2021 [cited 8 October 2023]. Available from: <https://www.cdc.gov/vhf/about.html>.

3. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013; 496(7446):504-7.
4. Control of Neglected Tropical Diseases, World Health Organization. Global Strategy for dengue prevention and control, 2012-2020. 2012. [cited 8 October 2023]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241504034>.
5. Dengue Alliance. Treatments for dengue: a Global Dengue Alliance to address unmet needs. *Lancet Glob Health*. 2023; 11(11):E1680-1.
6. Kuhn RJ, Zhang W, Rossmann MG, et al. Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell*. 2002; 108(5):717-25.
7. Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, et al. Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Annu Rev Microbiol*. 1990; 44:649-88.
8. Roy SK, Bhattacharjee S. Dengue virus: epidemiology, biology, and disease aetiology. *Can J Microbiol*. 2021; 67(10):687-702.
9. Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, et al. Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol*. 2010; 8 (12 Suppl):S7-16.
10. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen v V, et al. Dengue. *N Engl J Med*. 2012; 366(15):1423-32.
11. กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการวินิจฉัย และการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเดงกีในผู้ใหญ่ พ.ศ. 2563. นนทบุรี.
12. Thisyakorn U, Thisyakorn C. Latest developments and future directions in dengue vaccines. *Ther Adv Vaccines*. 2014; 2(1):3-9.
13. Thomas SJ, Yoon IK. A review of Dengvaxia(R): development to deployment. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 15(10):2295-314.
14. Wichmann O, Vannice K, Asturias EJ, et al. Live-attenuated tetravalent dengue vaccines: The needs and challenges of post-licensure evaluation of vaccine safety and effectiveness. *Vaccine*. 2017; 35(42):5535-42.
15. Guy B, Barrere B, Malinowski C, et al. From research to phase III: preclinical, industrial and clinical development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. *Vaccine*. 2011; 29(42):7229-41.
16. สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทยและสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย. คำแนะนำเพื่อเป็นแนวทางในเวชปฏิบัติการใช้วัคซีนไข้เลือดออก DengvaxiaTM วันที่ 1 สิงหาคม 2561 (สำหรับแพทย์) [cited 12 October 2023]. Available from: <https://www.pidst.or.th/A655.html>.
17. Scott LJ. Tetravalent Dengue Vaccine: A Review in the Prevention of Dengue Disease. *Drugs*. 2016; 76(13): 1301-12.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Dengue Vaccine, For Healthcare Providers: A Dengue Vaccine Can Protect Your Patients. 2021. [cited 08 October 2023]. Available from: <https://www.cdc.gov/dengue/vaccine/hcp/index.html>.
19. Sanofi Pasteur. Full Prescribing Information-Dengvaxia 2023 [cited 015 October 2023]. Available from: <https://www.fda.gov/media/124379/download>.
20. Liu A. UPDATED: Takeda yanks FDA filing for dengue vaccine, citing data disagreement with regulator. Fierce Pharma. 2023. [cited 15 October 2023]. Available from: <https://www.fiercepharma.com/pharma/takeda-yanks-fda-application-dengue-vaccine-citing-data-collection-disagreement>.
21. Takeda. Qdenga, Summary of Product Characteristics 2023 [cited 15 October 2023]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_en.pdf.
22. Angelin M, Sjolín J, Kahn F, et al. Qdenga(R) - A promising dengue fever vaccine; can it be recommended to non-immune travelers? *Travel Med Infect Dis*. 2023; 54:102598.
23. Huang CH, Tsai YT, Wang SF, et al. Dengue vaccine: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021; 19 (12):1495-502.

-
24. Danko JR, Kochel T, Teneza-Mora N, et al. Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Dengue DNA Vaccine Administered with a Cationic Lipid-Based Adjuvant in a Phase 1 Clinical Trial. *Am J Trop Med Hyg.* 2018; 98(3):849-56.
 25. World Health Organization. Tracking the New Vaccine Pipeline. 2018. [cited 12 October 2023]. Available from: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/eul/eul-vaccines/tracking-the-new-vaccine-pipeline>.

คำถามท้ายบท

เรื่อง การล้างไตทางช่องท้อง: หลักพื้นฐานสำหรับเภสัชกร (Peritoneal Dialysis: A Basis for Pharmacist)

- ตามทฤษฎี three-pore model อัลบูมินในร่างกายถูกขจัดออกทางรูขนาดใด
 - large pores
 - small pores
 - ultrapores
 - small pores และ ultrapores
- ตามทฤษฎี three-pore model น้ำถูกขจัดออกทางรูขนาดใด
 - large pores
 - small pores
 - ultrapores
 - small pores และ ultrapores
- ตามทฤษฎี three-pore model ยาที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่เกิน 1,000 ดาลตัน น่าจะถูกขจัดออกทางรูขนาดใด
 - large pores
 - small pores
 - ultrapores
 - small pores และ ultrapores
- การติดเชื้อในช่องท้อง (peritonitis) ส่งผลต่อการจัดสารทางทฤษฎีใด
 - three-pore model
 - distributed model
 - three-pore model และ distributed model
 - ไม่มีผลต่อการจัดสาร
- ปัจจัยใดไม่มีผลรบกวนการแลกเปลี่ยนสารกับวิธี solute transport
 - ความเข้มข้นของสารในช่องท้อง
 - ปริมาณหลอดเลือดที่มาเลี้ยงบริเวณนั้น
 - ความสามารถในการนำให้น้ำผ่าน
 - ปริมาณของน้ำยาล้างไตที่ใช้ในแต่ละครั้ง
- ข้อใดถูกต้อง
 - ผลลัพธ์ของการจัดสารทางช่องท้อง = (solute transport + UF) - absorption
 - ผลลัพธ์ของการจัดสารทางช่องท้อง = solute transport - (UF + absorption)
 - ผลลัพธ์ของการจัดสารทางช่องท้อง = (solute transport + absorption) - UF
 - ผลลัพธ์ของการจัดสารทางช่องท้อง = (UF + absorption) - solute transport
- ข้อใดไม่ใช่ข้อบ่งใช้หลักของการใช้น้ำยาฟอกไตที่มีสูตรของ Icodextrin
 - ผู้ป่วยที่ต้องการเพิ่มอัลตราฟิลเตรชัน
 - ลดภาวะ hyperkalemia หรือ acidosis ในช่วงไตวายเฉียบพลัน
 - ผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง
 - ผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำเกินที่ไม่สามารถเพิ่มความเข้มข้นของน้ำยาชนิดกลูโคสได้
- เป้าหมายของ weekly Kt/V ยูเรียควรมากกว่าเท่าใดจึงถือว่าการล้างไตทางช่องท้องน่าจะมีเหมาะสม
 - 0.5
 - 1.2
 - 1.5
 - 1.7
- ข้อใดผิดเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง
 - การจับของยากลุ่ม acidic drug กับ albumin ในเลือดลดลง
 - ยาส่วนใหญ่จะมี Vd ที่ลดลงในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องเมื่อเทียบกับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย
 - อาจจะพบการทำงานเอนไซม์ไซโทโครม P450 (cytochromes) ที่ตับและทางเดินอาหารลดลงได้
 - การกำจัดยาทางช่องท้องเป็นช่องทางเพิ่มเติมในการช่วยขจัดยานอกเหนือจากที่ไตได้

10. ปัจจัยใดส่งผลต่อการจัดยาออกโดยการล้างไตทางช่องท้องน้อยที่สุด
- อัตราการไหลของน้ำยาฟอกไต
 - ขนาดโมเลกุลของยา
 - การขบจับกันของยากับโปรตีนในเลือด
 - ชนิดของน้ำยาฟอกไต
11. เมื่อให้ยา A ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง ขนาด 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน (ขนาดตามผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 5) โดยยา A มีคุณสมบัติ $V_d=0.5 \text{ L/kg}$ และการล้างไตทางช่องท้องพบว่ายาอาจถูกขจัดออกไปร้อยละ 50 ข้อใดต่อไปนี้ถูกต้อง
- สามารถใช้ยาได้แต่อาจจะพิจารณาลดขนาดยาลงจากที่แนะนำ
 - สามารถใช้ยาได้แต่อาจจะพิจารณาเพิ่มขนาดยาจากที่แนะนำ
 - สามารถใช้ยาได้ในขนาดยาที่แนะนำตามผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 5
 - ไม่สามารถใช้ยาได้เพราะไม่มีคำแนะนำขนาดยาที่เหมาะสม ควรเปลี่ยนยา
12. เมื่อให้ยา B ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง ขนาด 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน (ขนาดตามผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 5) โดยซึ่งยา B มีคุณสมบัติ $V_d=1.5 \text{ L/kg}$ และการล้างไตทางช่องท้องพบว่ายาอาจถูกขจัดออกไปร้อยละ 10 ข้อใดต่อไปนี้ถูกต้อง
- สามารถใช้ยาได้แต่อาจจะพิจารณาลดขนาดยาลงจากที่แนะนำ
 - สามารถใช้ยาได้แต่อาจจะพิจารณาเพิ่มขนาดยาจากที่แนะนำ
 - สามารถใช้ยาได้ในขนาดยาที่แนะนำตามผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 5
 - ไม่สามารถใช้ยาได้เพราะไม่มีคำแนะนำขนาดยาที่เหมาะสม ควรเปลี่ยนยา
13. ข้อใดไม่ใช่ปัจจัยสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยาทางช่องท้อง (intraperitoneal, IP)
- อัตราการไหลของน้ำยาฟอกไต
 - ขนาดโมเลกุลของยา
 - การขบจับกันของยากับโปรตีนในเลือด
 - ชนิดของน้ำยาฟอกไต
14. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับความคงสภาพของยาด้านจุลชีพต่อน้ำยาฟอกไต
- gentamicin ในน้ำยาฟอกไตที่มีส่วนผสมของ dextrose เก็บที่อุณหภูมิห้องได้ 21 วัน
 - ceftazidime ในน้ำยาฟอกไตที่มีส่วนผสมของ dextrose เก็บที่อุณหภูมิห้องได้ 7 วัน
 - vancomycin ในน้ำยาฟอกไตที่มีส่วนผสมของ Icodextrin เก็บที่ตู้เย็นได้ 14 วัน
 - piperacillin/tazobactam ในน้ำยาฟอกไตที่มีส่วนผสมของ Icodextrin เก็บที่ตู้เย็นได้ 14 วัน
15. ข้อใดเป็นคุณสมบัติของยาด้านจุลชีพที่ควรให้ทางช่องท้อง
- มีคุณสมบัติเป็น concentration dependent
 - เข้าได้กับน้ำยาฟอกไต และสามารถเก็บรักษาไว้ได้นาน
 - มี spectrum ครอบคลุมเชื้อที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อ
 - ถูกทุกข้อ

เฉลย เรื่อง การล้างไตทางช่องท้อง: หลักพื้นฐานสำหรับเภสัชกร (Peritoneal Dialysis: A Basis for Pharmacist)		
1. ก	6. ก	11. ข
2. ง	7. ข	12. ค
3. ก	8. ง	13. ค
4. ค	9. ข	14. ค
5. ค	10. ง	15. ง

คำถามท้ายบท

เรื่อง บทบาทของยากระตุ้นเอนไซม์ soluble guanylate cyclase สำหรับรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด

1. NO-sGC-cGMP pathway เกี่ยวข้องกับโรคความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูงอย่างไร
 - ก. กระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดแดงปอด
 - ข. กระตุ้นการหนาตัวของหลอดเลือดแดงปอด
 - ค. ลดการอักเสบและการหนาตัวของหลอดเลือดแดงปอด
 - ง. ลดการหดตัวแต่กระตุ้นการหนาตัวของหลอดเลือดแดงปอด
2. NO-sGC-cGMP pathway เกี่ยวข้องกับภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างไร
 - ก. กระตุ้นการอักเสบและการเกิดพังผืดของหัวใจ
 - ข. กระตุ้นการสะสมคอลลาเจนในกล้ามเนื้อหัวใจ
 - ค. ลดการคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้าย
 - ง. ลดการเพิ่มจำนวนเซลล์และการหนาตัวของหัวใจ
3. ข้อใดถูกเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของ sGC stimulators
 - ก. แย่ง NO จับกับ sGC
 - ข. กระตุ้น sGC ในรูป oxidized
 - ค. กระตุ้น sGC ในรูป reduced
 - ง. ออกฤทธิ์เสริมกับ NO แบบ additive
4. ข้อใดถูกเกี่ยวกับ pre-clinical data ของ riociguat
 - ก. ลดการทำงานของ cGMP
 - ข. เพิ่มความต้านทานรวมของหลอดเลือดส่วนปอด
 - ค. เพิ่มการสะสมคอลลาเจนในหัวใจห้องล่างขวา
 - ง. ลดระดับ transforming growth factor- β ที่หัวใจห้องล่างขวา
5. ข้อใดถูกเกี่ยวกับเมตาบอลิซึมของ riociguat
 - ก. อาศัย CYP1A1 และ CYP3A4
 - ข. อาศัย UGT1A9 และ UGT1A1
 - ค. Ketoconazole ไม่รบกวนเมตาบอลิซึมของ riociguat
 - ง. การสูบบุหรี่เป็นเวลานานทำให้ระดับยาในร่างกายเพิ่มขึ้น
6. ข้อบ่งใช้ของยา riociguat ได้แก่
 - ก. รักษาโรคความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูง
 - ข. รักษาโรคความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูงและภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง
 - ค. รักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติ
 - ง. รักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง
7. ข้อใดคือผลลัพธ์จากการศึกษาทางคลินิกของยา riociguat
 - ก. ช่วยให้ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูงสามารถเดินได้ไกลขึ้นในเวลา 6 นาที
 - ข. ช่วยให้ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงสามารถเดินได้ไกลขึ้นในเวลา 6 นาที
 - ค. ลดปริมาณเลือดที่สูบน้ำออกจากหัวใจไปเลี้ยงร่างกายในเวลาหนึ่งนาทีก่อนผู้ป่วยโรคความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูง
 - ง. ลดปริมาณเลือดที่สูบน้ำออกจากหัวใจไปเลี้ยงร่างกายในเวลาหนึ่งนาทีก่อนผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง
8. ยาใดอาจส่งผลกระทบต่อระดับยาในเลือดของ riociguat
 - ก. Omeprazole
 - ข. Esomeprazole
 - ค. Ranitidine
 - ง. Antacid
9. ข้อใดถูกเกี่ยวกับ pre-clinical data ของ vericiguat
 - ก. ไม่ลดความดันเลือด
 - ข. ลดการหนาตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย
 - ค. ไม่ลดการเสียชีวิตของสัตว์ทดลองจากภาวะหัวใจล้มเหลว
 - ง. ลดการสะสมคอลลาเจนและการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย

10. ข้อใดถูกเกี่ยวกับเมตาบอลิซึมของ vericiguat
- อาศัย CYP1A1 และ CYP3A4
 - อาศัย UGT1A9 และ UGT1A1
 - Ketoconazole ไม่รบกวนเมตาบอลิซึมของ vericiguat
 - การสูบบุหรี่เป็นเวลานานทำให้ระดับยาในร่างกายเพิ่มขึ้น
11. ข้อบ่งใช้ของยา vericiguat ได้แก่
- รักษาโรคความดันโลหิตเฉียบพลันสูง
 - รักษาโรคความดันโลหิตเฉียบพลันสูงและภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง
 - รักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติ
 - รักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง
12. ข้อใดคือผลลัพธ์จากการศึกษาทางคลินิกของยา vericiguat
- ลด WHO functional class ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตเฉียบพลันสูง
 - ลดความรุนแรงของอาการหายใจลำบากในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตเฉียบพลันสูง
 - ลดการเสียชีวิตและการเข้าโรงพยาบาลของผู้ป่วยโรคความดันโลหิตเฉียบพลันสูง
 - ลดการเสียชีวิตและการเข้าโรงพยาบาลของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง
13. ข้อใดคือขนาดยาเริ่มต้นของ vericiguat
- 1 มิลลิกรัม วันละครั้ง
 - 2.5 มิลลิกรัม วันละครั้ง
 - 1 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง
 - 2.5 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง
14. ข้อใดคืออาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบจากยา sGC stimulators
- เวียนศีรษะ
 - น้ำหนักตัวลดลง
 - ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น
 - ระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้น
15. ห้ามใช้ sGC stimulators ร่วมกับยาใด
- Sildenafil
 - Enalapril
 - Spirolactone
 - Sacubitril/valsartan

เฉลย เรื่อง บทบาทของยากระตุ้นเอนไซม์ soluble guanylate cyclase สำหรับรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด		
1. ค	6. ก	11. ง
2. ง	7. ก	12. ง
3. ค	8. ง	13. ข
4. ง	9. ข	14. ก
5. ก	10. ข	15. ก

คำถามท้ายบท

เรื่อง แนวทางการใช้ยาสำหรับป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดตาม NCCN Guideline 2022

- ข้อใดเป็นผลเสียที่อาจเกิดจากอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดของผู้ป่วย
 - ต้องปรับลดขนาดยา
 - ถอนตัวออกจากการรักษา
 - ลดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย
 - ถูกทุกข้อ
- อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่พบภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด จัดอยู่ในประเภทใด
 - แบบเฉียบพลัน
 - แบบล่าช้า
 - แบบที่เกิดขึ้นแม้ได้รับการป้องกันตามมาตรฐานแล้ว
 - แบบเกิดก่อนการได้รับยาเคมีบำบัด
- อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่มักเกิดอาการมากที่สุดในช่วง 48-72 ชั่วโมง หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด จัดอยู่ในประเภทใด
 - แบบเฉียบพลัน
 - แบบล่าช้า
 - แบบที่เกิดขึ้นแม้ได้รับการป้องกันตามมาตรฐานแล้ว
 - แบบเกิดก่อนการได้รับยาเคมีบำบัด
- ข้อใดเป็นสารสื่อประสาทหลักที่เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดอาการอาเจียนจากยาเคมีบำบัด
 - Serotonin
 - Substance P
 - Dopamine
 - ถูกทุกข้อ
- ตัวรับ (receptor) ในข้อใดมีบทบาทน้อยที่สุดในกลไกการเกิดอาการอาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่ระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral pathway)
 - Neurokinin-1 (NK₁) receptor
 - 5-HT₃ receptor
 - D₂ receptor และ D₃ receptor
 - Cholecystokinin-1 (CCK-1) receptor
- ข้อใดไม่ใช่ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด
 - เพศหญิง
 - มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์
 - มีประวัติเคยได้รับยาเคมีบำบัดมาแล้วอย่างน้อย 1 ครั้ง
 - ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum-base regimens
- ผู้ป่วยที่มีระดับความเสี่ยง “ปานกลาง” มีโอกาสในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดรูปแบบ “ฉีดเข้าทางหลอดเลือด” เท่ากับข้อใด
 - มากกว่าร้อยละ 90
 - ร้อยละ 31-90
 - ร้อยละ 10-30
 - น้อยกว่าร้อยละ 10
- ยาในรูปแบบ “ฉีดเข้าทางหลอดเลือด” ในข้อใดมีระดับความเสี่ยง “สูง” ในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด
 - Cisplatin
 - Paclitaxel
 - Vincristine
 - 5-Fluorouracil (5-FU)
- ผู้ป่วยที่มีระดับความเสี่ยง “เล็กน้อยถึงต่ำ” มีโอกาสในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดรูปแบบ “รับประทาน” เท่ากับข้อใด
 - มากกว่าร้อยละ 90
 - ร้อยละ 61-90
 - ร้อยละ 31-60
 - น้อยกว่าร้อยละ 30

10. ยารูปแบบ “รับประทาน” ในข้อใดมีระดับความเสี่ยง “ปานกลางถึงสูง” ในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด
- Methotrexate
 - Ceritinib
 - Capecitabine
 - Fludarabine
11. ข้อใดไม่ใช่กลุ่มยาหลักที่ใช้สำหรับป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด
- NK₁ receptor antagonists
 - 5-HT₃ receptor antagonists
 - Dopamine receptor antagonists
 - Selective serotonin reuptake inhibitors
12. ยากลุ่ม 5-HT₃ receptor antagonists ชนิดใดมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ยาวนาน จึงเหมาะสำหรับป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดทั้งแบบเฉียบพลันและแบบล่าช้า
- Granisetron
 - Ondansetron
 - Palonosetron
 - Dolasetron
13. กลุ่มอาการของการเคลื่อนไหวของร่างกายผิดปกติ (extrapyramidal symptoms) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มักพบจากยาในกลุ่มใด
- NK₁ receptor antagonists
 - 5-HT₃ receptor antagonists
 - Dopamine receptor antagonists
 - Selective serotonin reuptake inhibitors
14. ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดรูปแบบ “รับประทาน” กลุ่มที่มีความเสี่ยงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนระดับ “ปานกลางถึงสูง” ควรได้รับยาป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนในข้อใด
- Granisetron
 - Aprepitant
 - Metoclopramide
 - Dexamethasone
15. ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดในข้อใดที่แนวทางของ NCCN ปี ค.ศ. 2022 ยังไม่แนะนำให้เริ่มใช้ยาสำหรับป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียน
- รูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือด, ระดับความเสี่ยง “ต่ำ”
 - รูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือด, ระดับความเสี่ยง “เล็กน้อย”
 - รูปแบบรับประทาน, ระดับความเสี่ยง “ปานกลางถึงสูง”
 - รูปแบบรับประทาน, ระดับความเสี่ยง “เล็กน้อยถึงต่ำ”

เฉลย เรื่อง แนวทางการใช้ยาสำหรับป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ตาม NCCN Guideline 2022		
1. ง	6. ค	11. ง
2. ก	7. ข	12. ค
3. ข	8. ก	13. ค
4. ง	9. ง	14. ก
5. ค	10. ข	15. ข

คำถามท้ายบท

เรื่อง ยับยั้งเอนไซม์ฟอสโฟไดเอสเทอเรส (Phosphodiesterase Inhibitors)

- ข้อใดต่อไปนี้เป็น substrate ของ PDE5
 - AMP
 - GMP
 - cyclic AMP (cAMP)
 - cyclic GMP (cGMP)
- Domain ใดใน PDE ที่มีความคล้ายคลึงกัน
 - Calmodulin-binding domain
 - Upstream conserved region (UCR)
 - C-terminal catalytic domain
 - cGMP-binding PDEs Anabaena adenylyl cyclases and E. coli FhIA (GAF)
- ยาในข้อใดออกฤทธิ์ต่อ PDE แบบไม่จำเพาะ
 - Theophylline
 - Avanafil
 - Milrinone
 - Roflumilast
- ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของ vardenafil
 - ยับยั้ง PDE4
 - ยับยั้ง PDE5
 - ยับยั้ง nitric oxide (NO)
 - ยับยั้ง protein kinase A (PKA)
- PDE ในข้อใดเป็นเป้าหมายในการพัฒนายาใหม่เพื่อยับยั้งการอักเสบ
 - PDE4
 - PDE6
 - PDE9
 - PDE10
- อาการปวดหลัง และปวดกล้ามเนื้อแขนขา อาจพบได้จากการใช้ยาใด
 - Sildenafil
 - Vardenafil
 - Avanafil
 - Tadalafil
- ยาใดต่อไปนี้มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาภาวะความดันเลือดปอดสูง
 - Amrinone
 - Apremilast
 - Sildenafil
 - Papaverine
- ข้อใดไม่ใช่ข้อบ่งใช้ของ tadalafil
 - รักษาภาวะความดันเลือดปอดสูง
 - ภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ
 - โรคต่อมลูกหมากโต
 - โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง
- ยาใดต่อไปนี้อาจทำให้เกิดอาการตาพร่าและมองเห็นสีผิดปกติ
 - Cilostazol
 - Milrinone
 - Sildenafil
 - Roflumilast
- ข้อใดเป็นยาที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ PDE10A เพื่อบรรเทาอาการหดเกร็งของหลอดเลือดแดง
 - Papaverine
 - Crisaborole
 - Cilostazol
 - Avanafil
- PDE ชนิดใดที่พบได้ที่ retinal photoreceptor
 - PDE1
 - PDE3
 - PDE6
 - PDE9
- ข้อใดเป็นฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ apremilast
 - เพิ่มแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ
 - ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด
 - เพิ่มปริมาตรเลือดเข้าสู่ coronary artery
 - ลดการสร้าง proinflammatory cytokines

13. กล้ามเนื้อเรียบบริเวณใดเป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของ tadalafil
- Coronary artery
 - Corpus cavernosum
 - Cardiac muscle
 - Corpus luteum
14. PDE ชนิดใดเป็นเป้าหมายของ enoximone เพื่อรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว
- PDE3
 - PDE4
 - PDE5
 - PDE10
15. ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia) และภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน (sudden cardiac death) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการใช้ยา PDE inhibitors ตัวใด
- Avanafil
 - Roflumilast
 - Milrinone
 - Papavarine

เฉลย เรื่อง ยายับยั้งเอนไซม์ฟอสโฟไดเอสเทอเรส (Phosphodiesterase Inhibitors)		
1. ง	6. ง	11. ค
2. ค	7. ค	12. ง
3. ก	8. ง	13. ข
4. ข	9. ค	14. ก
5. ก	10. ก	15. ค

คำถามท้ายบท

เรื่อง รู้จัก Postbiotics: อาหารเสริมชนิดใหม่?

- กระบวนการใดคือกระบวนการทำลายเชื้อแบบใช้ความร้อน ซึ่งใช้ในการผลิต postbiotics
 - Pasteurization
 - Radiation
 - UV
 - High pressure
- ข้อใดไม่ใช่โปรตีนที่ผิวเซลล์ที่มีบทบาทในผลิตภัณฑ์ postbiotics
 - EPS
 - S-layer
 - LPXTG
 - Pili
- โปรตีนผิวเซลล์ใดยึดเกาะด้วยพันธะโคเวเลนต์และมีบทบาทในผลิตภัณฑ์ postbiotics
 - LPXTG
 - S-layer
 - EPS
 - Pili
- ใน pili protein มีส่วนที่สำคัญที่ช่วยในการยึดเกาะหลักคือ
 - SpaA
 - SpaB
 - SpaC
 - SpaD
- วิธีการวิเคราะห์ใดไม่เหมาะสมในการนำมาวิเคราะห์ main ingredients ผลิตภัณฑ์ postbiotic
 - TAMC
 - MALDI-TOF
 - HPLC
 - NMR
- ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ postbiotics
 - เป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้มาจากเชื้อโพรไบโอติกเท่านั้น
 - ต้องมีส่วนประกอบของเซลล์แบคทีเรียเหลืออยู่
 - ต้องมีเฉพาะ secondary metabolite เท่านั้น
 - จำเป็นต้องตรวจพบเชื้อที่มีชีวิตในผลิตภัณฑ์
- postbiotics ของเชื้อในข้อใดที่มีผลการศึกษาฤทธิ์ hypocholesteremia
 - B. longum*
 - L. fermentum*
 - E. lactis*
 - L. acidophilus*
- LPXTG พบอยู่ในส่วนใดของผนังเซลล์
 - Cell membrane
 - Peptidoglycan
 - Exopolysaccharide
 - Outer membrane protein
- postbiotics ของเชื้อในข้อใดที่มีผลการศึกษาฤทธิ์ hepatoprotective
 - E. lactis*
 - L. gasseri*
 - S. thermophilus*
 - F. prausnitzii*
- ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับส่วนประกอบของเซลล์เกี่ยวกับบทบาทในผลิตภัณฑ์ postbiotics
 - Teichoic acid เป็นส่วนประกอบที่มีมากที่สุด
 - Peptidoglycan ในเชื้อแกรมบวกมีจำนวนชั้นน้อยกว่าแกรมลบ
 - S-layer protein จะพบแทรกอยู่ในชั้น peptidoglycan
 - LTA จะมีความแตกต่างระหว่างสายพันธุ์และจะส่งผลกระทบต่อสุขภาพที่แตกต่างกันด้วย

11. หากผลิตภัณฑ์ postbiotics ได้มาจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ สารในข้อใดคือสิ่งที่ต้องระวังมากที่สุด
- Teichoic acid
 - Exopolysaccharide
 - Endotoxin
 - Peptidoglycan
12. ข้อใดเป็นฤทธิ์ของ Exopolysaccharide ซึ่งเคยมีการรายงานในผลิตภัณฑ์ postbiotics
- Antitumor
 - Antiviral
 - Immunomodulator
 - ถูกทุกข้อ
13. ข้อใดไม่ใช่ความดันในระดับ High-hydrostatic pressure ที่ใช้ในการทำลายเชื้อเพื่อผลิตผลิตภัณฑ์ postbiotics
- 30 MPa
 - 50 MPa
 - 80 MPa
 - ทุกข้อไม่ใช่ความดันในระดับที่ทำลายเชื้อได้
14. S-layer protein ที่ได้จากเชื้อใด มีคุณสมบัติในการยับยั้งการยึดเกาะของเชื้อ *Shigella sonnei*
- L. paracasei* subsp. *Paracasei*
 - L. rhamnosus*
 - L. casei*
 - ถูกทุกข้อ
15. หากต้องการวิเคราะห์ปริมาณ LTA ในผลิตภัณฑ์ postbiotics ควรใช้วิธีวิเคราะห์ใด
- HPLC
 - GC-MS
 - MALDI-TOF
 - NMR

เฉลย เรื่อง รู้จัก Postbiotics: อาหารเสริมชนิดใหม่?		
1. ก	6. ข	11. ค
2. ก	7. ก	12. ง
3. ก	8. ข	13. ง
4. ค	9. ก	14. ง
5. ก	10. ง	15. ค

คำถามท้ายบท

เรื่อง ยาสำหรับป้องกันการกลับไปดื่มแอลกอฮอล์ซ้ำและบทบาทของเภสัชกร

- ข้อใดจัดเป็นการดื่มที่ก่อความเสี่ยงต่ำ (low risk drinking) ในทุกกรณี
 - การดื่มแบบบินจ์
 - น้อยกว่า 1 ดื่มมาตรฐานต่อวัน
 - น้อยกว่า 3 ดื่มมาตรฐานต่อครั้ง
 - น้อยกว่า 5 ดื่มมาตรฐานต่อวัน
- หนึ่งดื่มมาตรฐานเทียบเท่ากับแอลกอฮอล์บริสุทธิ์ปริมาณเท่าใด
 - 1 กรัม
 - 5 กรัม
 - 10 กรัม
 - 15 กรัม
- ข้อใดต่อไปนี้ไม่ใช่ผลเสียต่อสุขภาพของแอลกอฮอล์
 - Atrial fibrillation
 - Steatohepatitis
 - Erectile dysfunction
 - Microcytic anemia
- แบบประเมินใดที่มีความกระชับและอาจเหมาะกับเภสัชกรที่ปฏิบัติงานทั่วไป เช่น ในร้านยา
 - AUDIT
 - AUDIT-C
 - ASSIST
 - CAGE
- ข้อใดต่อไปนี้อาจจัดเป็นปริมาณการดื่มหนัก (heavy drinking)
 - เหล้าขาว 1 เป็ก
 - เหล้าสีที่ผสมแล้ว 3 แก้ว
 - เบียร์ 5 กระป๋อง
 - ไวน์ 2 แก้ว
- ข้อใดต่อไปนี้เป็นคำถามในแบบสอบถาม SASQ
 - คุณเคยรู้สึกผิดหรือรู้สึกเกี่ยวกับการดื่มแอลกอฮอล์ของคุณหรือไม่
 - คุณดื่มมากกว่าหรือเท่ากับ 4 (ผู้หญิง) หรือ 5 (ผู้ชาย) ดื่มมาตรฐาน ในหนึ่งวัน บ่อยแค่ไหน
 - เวลาที่คุณดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ โดยทั่วไปแล้ว คุณดื่มประมาณเท่าไรต่อวัน (ดื่มมาตรฐาน)
 - ในช่วงหนึ่งปีที่ผ่านมา มีบ่อยเพียงไรที่คุณไม่สามารถจำได้ว่าเกิดอะไรขึ้นในคืนที่ผ่านมา หลังจากที่คุณดื่ม
- ข้อใดต่อไปนี้เป็นเครื่องมือสำหรับวินิจฉัย alcohol use disorder (AUD)
 - AUDIT
 - AUDIT-C
 - DSM-V
 - SASQ
- ผู้ป่วยในข้อใดควรได้รับการพิจารณาใช้ยาเพื่อป้องกันการกลับมาดื่มซ้ำ
 - ได้ 2 คะแนนจากการประเมินด้วย DSM-V
 - ได้ 15 คะแนนจากการประเมินด้วย DSM-V
 - ได้ 6 คะแนนจากการประเมินด้วย AUDIT-C
 - ได้ 20 คะแนนจากการประเมินด้วย AUDIT
- ยาในข้อใดต่อไปนี้ควรเริ่มยาเมื่อหยุดดื่มแอลกอฮอล์ไปแล้วเพื่อป้องกันการปฏิบัติที่ไม่พึงประสงค์ระหว่างยาและแอลกอฮอล์
 - Acamprosate
 - Baclofen
 - Disulfiram
 - Naltrexone

10. ยาในข้อใดต่อไปนี่ที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้ที่จำเป็นต้องใช้
ยาในกลุ่ม opioids
- Acamprosate
 - Gabapentin
 - Disulfiram
 - Naltrexone
11. ผู้ที่มีโรคประจำตัวใดต่อไปนี่ ควรพิจารณาหลีกเลี่ยง
การใช้ยา disulfiram
- Myocardial infarction
 - Chronic kidney disease
 - Gout
 - Type-2 Diabetes
12. ข้อใดคือขนาดยา disulfiram ที่เหมาะสม
- 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
 - 250 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
 - 666 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง
 - 600 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง
13. เมื่อพิจารณาใช้ยาใดต่อไปนี่ เกสซ์กรควรแนะนำให้
คนรอบข้างช่วยสังเกตวินัยการรับประทานยาด้วย
เพื่อให้ยามีประสิทธิภาพสูงสุด
- Acamprosate
 - Gabapentin
 - Disulfiram
 - Naltrexone
14. ยาใดต่อไปนี่ที่อาจช่วยบรรเทาอาการอยากดื่ม (craving)
และมีหลักฐานด้านการช่วยลดปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์ได้
- Topiramate
 - Gabapentin
 - Disulfiram
 - Acamprosate
15. ยาใดต่อไปนี่ที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับ disulfiram ได้
- Aspirin
 - Ethambutol
 - Levetiracetam
 - Warfarin

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

คำถามท้ายบท

เรื่อง ยาที่มีฤทธิ์ต้าน proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) กับบทบาทในโรคหัวใจและหลอดเลือด

1. ข้อใดผิดเกี่ยวกับกระบวนการทำงานของ LDL receptor
 - ก. มีหน้าที่เก็บกลับ LDL-C จากกระแสเลือดเข้าสู่เซลล์ตับ
 - ข. การกระตุ้น SERBP ทำให้การเกิดสังเคราะห์ LDL receptor
 - ค. LDL receptor จะถูกทำลายไปพร้อมกับ LDL-C ในทุก ๆ ครั้งที่มีการจับกันเป็น complex
 - ง. คอเลสเตอรอลที่เกิดจากการทำลาย LDL-C ที่ถูกเก็บกลับโดย LDL receptor มีผลยับยั้ง HMG-CoA reductase
2. ข้อใดคือบทบาทของ PCSK9 ต่อกระบวนการเมตาบอลิซึมของ LDL-C
 - ก. ยับยั้งการสร้าง LDL-C ในเซลล์ตับ
 - ข. ยับยั้งการเก็บกลับ LDL-C เข้าสู่เซลล์ตับ
 - ค. ส่งเสริมการทำลาย LDL-C ภายในเซลล์ตับ
 - ง. ส่งเสริมการขับออก LDL-C จากเซลล์ตับ
3. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของ PCSK9 แบบ gain-of-function
 - ก. ผู้ป่วยมักมีระดับ LDL-C สูงกว่าปกติ
 - ข. ผู้ป่วยมักมีระดับ LDL-C ต่ำกว่าปกติ
 - ค. ผู้ป่วยมักมีระดับความดันโลหิตสูงกว่าปกติ
 - ง. ผู้ป่วยมักมีความเสี่ยงทางหัวใจและหลอดเลือดต่ำกว่าปกติ
4. ปัจจัยในข้อใดต่อไปนี้นำให้มีการสร้าง PCSK9 เพิ่มขึ้น
 - ก. การยับยั้ง SERBP
 - ข. การใช้ยากกลุ่ม PPAR-alpha
 - ค. การใช้ยากกลุ่ม high intensity statin
 - ง. ระดับ LDL-C ในกระแสเลือดที่สูงกว่าปกติ
5. ข้อใด ผิด เกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง PCSK9 และการเกิด atherosclerosis
 - ก. PCSK9 กระตุ้นการสร้าง nitric oxide
 - ข. PCSK9 กระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด
 - ค. PCSK9 กระตุ้นการทำงานของ macrophage
 - ง. PCSK9 เกี่ยวข้องกับการเกิด endothelial dysfunction
6. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของ evolocumab และ alirocumab
 - ก. ยับยั้งการสังเคราะห์ PCSK9
 - ข. ยับยั้งการจับกันระหว่าง PCSK9 และ LDL receptor
 - ค. ส่งเสริมการจับกันระหว่าง LDL receptor และ LDL-C
 - ง. ยับยั้งกระบวนการ autocatalytic cleavage ของ PCSK9
7. Evolocumab และ alirocumab มีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ลงประมาณเท่าใด
 - ก. ร้อยละ 20-30
 - ข. ร้อยละ 30-40
 - ค. ร้อยละ 40-50
 - ง. ร้อยละ 50-60
8. ข้อใดต่อไปนี้เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในผู้ที่ได้รับยา evolocumab และ alirocumab
 - ก. Myopathy
 - ข. New-onset DM
 - ค. Allergic reaction
 - ง. Injection-site reaction
9. ข้อใดต่อไป นี้ ถูกต้อง เกี่ยวกับขนาดการบริหารยา evolocumab และ alirocumab
 - ก. Evolocumab 140 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 2 ครั้ง
 - ข. Alirocumab 75 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 2 ครั้ง
 - ค. Alirocumab 150 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์
 - ง. Evolocumab 420 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์

10. ข้อใดต่อไปนี้นี้ถูกต้องเกี่ยวกับการเกิด antidrug antibody ของยา evolocumab และ alirocumab
- Evolocumab มีรายงานการเกิด antidrug antibody มากกว่า alirocumab
 - Alirocumab มีรายงานการเกิด neutralizing antibody มากกว่า evolocumab
 - มีหลักฐานชัดเจนว่า antidrug antibody ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยากลุ่มนี้ส่งผลเพิ่มอัตราการแพ้ยา
 - มีหลักฐานชัดเจนว่า antidrug antibody ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยากลุ่มนี้ส่งผลลดประสิทธิภาพของยา
11. Inclisiran มีกลไกการออกฤทธิ์อย่างไร
- ยับยั้งการสังเคราะห์ PCSK9
 - ยับยั้งการจับกันระหว่าง PCSK9 และ LDL receptor
 - ส่งเสริมการจับกันระหว่าง LDL receptor และ LDL-C
 - ยับยั้งกระบวนการ autocatalytic cleavage ของ PCSK9
12. ข้อใดต่อไปนี้นี้ถูกต้องเกี่ยวกับประโยชน์ของ GalNAc ในโครงสร้างของยา inclisiran
- ช่วยเพิ่มการยึดเกาะของตัวยากับเซลล์ตับซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ยาออกฤทธิ์ได้นาน
 - ช่วยเพิ่มการยึดเกาะของตัวยากับเซลล์ตับซึ่งส่งผลดีในการเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์
 - จับกับ asialoglycoprotein receptors ของเซลล์ตับเพิ่มความจำเพาะในการออกฤทธิ์และลดผลข้างเคียงต่ออวัยวะอื่น
 - ถูกทุกข้อ
13. Inclisiran มีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ลงประมาณเท่าใด
- ร้อยละ 30
 - ร้อยละ 40
 - ร้อยละ 50
 - ร้อยละ 60
14. ข้อใดต่อไปนี้นี้ถูกต้องเกี่ยวกับความเหมือนของยาที่มีฤทธิ์ต้าน PCSK9 กลุ่ม monoclonal antibody และ small interfering RNA
- วิธีการบริหารยาที่ต้องฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนัง
 - ประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ลงประมาณร้อยละ 50
 - กลไกการออกฤทธิ์ที่ส่งผลด้านการออกฤทธิ์ของ PCSK9 ช่วยเพิ่ม LDL receptor บนผิวของเซลล์ตับ
 - ถูกทุกข้อ
15. ข้อใดต่อไปนี้นี้ถูกต้องเกี่ยวกับความแตกต่างของการออกฤทธิ์ของยาที่มีฤทธิ์ต้าน PCSK9 กลุ่ม monoclonal antibody (mAb) และ small interfering RNA (siRNA)
- siRNA ส่งผลเพิ่มปริมาณของ LDL receptor ได้มากกว่า mAb
 - mAb ส่งผลเพิ่มปริมาณของ LDL receptor ได้มากกว่า siRNA
 - siRNA ออกฤทธิ์ลดปริมาณ PCSK9 ทั้งเฉพาะภายในเซลล์ ในขณะที่ mAb ส่งผลต่อการทำงานของ PCSK9 นอกเซลล์เท่านั้น
 - siRNA ออกฤทธิ์ลดปริมาณ PCSK9 ทั้งภายในและภายนอกเซลล์ ในขณะที่ mAb ส่งผลต่อการทำงานของ PCSK9 นอกเซลล์เท่านั้น

เฉลย เรื่อง ยาที่มีฤทธิ์ต้าน proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) กับบทบาทในโรคหัวใจและหลอดเลือด		
1. ค	6. ข	11. ก
2. ข	7. ง	12. ง
3. ก	8. ง	13. ค
4. ค	9. ค	14. ง
5. ก	10. ข	15. ง

คำถามท้ายบท

เรื่อง การกำหนดขนาดยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง Antimicrobial dosing in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy

- ข้อใดเป็นการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญที่สุดในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน
 - volume of distribution
 - bioavailability
 - absorption rate
 - liver metabolism
- ข้อใดเป็นสาเหตุหลักในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยวิกฤต
 - drug induced nephropathy
 - prostate hypertrophy
 - septic shock
 - bladder cancer
- ข้อใดคือข้อดีของการเลือกใช้การบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยวิกฤต
 - ค่าใช้จ่ายน้อย
 - ต้องการกำลังคนในการดูแลน้อย
 - ส่งผลกระทบต่อ hemodynamic ต่ำ
 - ทำได้ง่ายในทุกสถานบริการ
- คุณสมบัติของยาในข้อใดที่ถูกกำจัดผ่านทาง การบำบัดทดแทนไตง่ายที่สุด
 - จับกับโปรตีนสูง
 - มวลโมเลกุลเล็ก
 - กระจายตัวในร่างกายมาก
 - ละลายในไขมันได้ดี
- หากยาถูกกำจัดทางการบำบัดทดแทนไตมากกว่าร้อยละเท่าใดเมื่อเทียบกับการกำจัดยาในร่างกายทั้งหมดถือว่าจำเป็นต้องคำนึงถึงการปรับขนาดยา
 - 10
 - 25
 - 45
 - 65
- ยาตัวใดจัดอยู่ในกลุ่ม highly relevant RRT removal
 - Fluconazole
 - Daptomycin
 - Ciprofloxacin
 - Amphotericin B
- ยาตัวใดจัดอยู่ในกลุ่ม not relevant RRT removal
 - Vancomycin
 - Ceftolozane
 - Colistin
 - Linezolid
- ข้อใดไม่ใช่ปัจจัยที่มีผลต่อความล้มเหลวของการรักษาของยาต้านจุลชีพกลุ่ม beta-lactams ในผู้ป่วยวิกฤตจากการศึกษาของ Abdulla และคณะ
 - เพศชาย
 - ค่า estimated glomerular filtration rate
 - ค่า body mass index (BMI)
 - Liver function
- Effluent flow rate มากกว่าเท่าใดจึงเริ่มส่งผลให้พิจารณาเพิ่มขนาดยาในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง
 - 1 L/hr
 - 2 L/hr
 - 3 L/hr
 - 4 L/hr
- การทำ CRRT แบบ high-volume สามารถปรับขนาดยาโดยพิจารณาขนาดยาตามข้อแนะนำของยาแต่ละชนิดในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance เทียบเท่ากับช่วงใด
 - น้อยกว่า 15 mL/min
 - 15-25 mL/min
 - 25-50 mL/min
 - มากกว่า 60 mL/min

11. ยาในข้อใดมีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อแบบ time-dependent killing effect
- Meropenem
 - Amikacin
 - Ciprofloxacin
 - Vancomycin
12. ยาในข้อใดมีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อแบบ time-and concentration-dependent killing effect
- Linezolid
 - Clarithromycin
 - Ceftriaxone
 - Vancomycin
13. ยา gentamicin ควรบริหารยาภายหลังจากการให้ loading dose ในรูปแบบใดในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง
- Standard infusion
 - Continuous infusion
 - Extended infusion
 - ได้ทั้ง 2 และ 3
14. ยา ceftolozane ควรบริหารยาภายหลังจากการให้ loading dose ในรูปแบบใดในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง
- Standard infusion
 - Continuous infusion
 - Extended infusion
 - ได้ทั้ง 2 และ 3
15. ยา vancomycin ควรบริหารยาภายหลังจากการให้ loading dose ในรูปแบบใดในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง
- Standard infusion
 - Continuous infusion
 - Extended infusion
 - ได้ทั้ง 2 และ 3

เฉลย เรื่อง การกำหนดขนาดยาด้านจุลชีพในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง Antimicrobial dosing in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy		
1. ก	6. ก	11. ก
2. ค	7. ง	12. ง
3. ค	8. ง	13. ก
4. ข	9. ค	14. ง
5. ข	10. ค	15. ค

คำถามท้ายบท

เรื่อง Pharmacologic management of painful diabetic peripheral neuropathy

- ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ sensory neuropathy ในผู้ป่วยเบาหวานอุจจาระเป็นน้ำ
 - ผู้ที่มีอาการปวดมักไม่มีอาการชา
 - ผู้ที่มีอาการชามักไม่มีอาการปวด
 - มักเกิดกับเส้นประสาทที่ไปเลี้ยงมือก่อนขา
 - มักมีอาการทั้งสองข้างพอ ๆ กันทั้งซ้ายและขวา
- ข้อใดคืออาการของ autonomic neuropathy ในผู้ป่วยเบาหวาน
 - Allodynia
 - Paresthesia
 - Ankle reflex ลดลง
 - Resting tachycardia
- ยาใดไม่ใช่ first-line ในการรักษา painful diabetic peripheral neuropathy ตามคำแนะนำเวชปฏิบัติในภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท ฉบับปี พ.ศ. 2563
 - Tramadol
 - Pregabalin
 - Gabapentin
 - Amitriptyline
- ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการเลือกใช้ยารักษา painful diabetic peripheral neuropathy ตามโรคร่วมที่ผู้ป่วยมี
 - โรคลมชัก ควรเลือกใช้ amitriptyline
 - นอนไม่หลับ ควรเลือกใช้ venlafaxine
 - วิตกกังวล ควรหลีกเลี่ยง pregabalin
 - ความดันโลหิตสูง ควรหลีกเลี่ยง duloxetine
- ยาใดที่ควรหลีกเลี่ยงหากผู้ป่วยเบาหวานมี resting tachycardia
 - Gabapentin
 - Pregabalin
 - Duloxetine
 - Mirogabalin
- ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการใช้ amitriptyline ในผู้ป่วยเบาหวานที่มี autonomic neuropathy ร่วมด้วย
 - ไม่มีผลต่อ resting tachycardia
 - อาจทำให้ diabetic constipation แย่ลง
 - ไม่มีผลต่อการทำงานของ urinary bladder
 - มีผลดีเพราะลดการเกิด orthostatic hypotension
- ตามคำแนะนำเวชปฏิบัติในภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท ฉบับปี พ.ศ. 2563 ควรประเมินผลการรักษา neuropathic pain หลังจากให้ยาในขนาดที่เหมาะสมไปแล้วเท่าใด
 - 4-5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา
 - 1-2 วัน
 - 1 สัปดาห์
 - 4-6 สัปดาห์
- ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับการใช้ gabapentinoids ในการรักษา painful diabetic peripheral neuropathy
 - ไม่ควรใช้ pregabalin เกิน 300 มก./วัน
 - ต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไต
 - หากใช้ gabapentin 300 มก. วันละ 3 ครั้ง แล้วยังได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจให้เปลี่ยนไปใช้ยาอื่น
 - เหมาะกับผู้ป่วยที่มีอาการ paroxysmal sharp shooting pain
- การใช้ยารักษา neuropathic pain ในผู้ป่วยเบาหวาน ข้อใดที่น่าจะได้ประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง
 - Amitriptyline + venlafaxine
 - Gabapentin + pregabalin
 - Tramadol + duloxetine
 - Pregabalin + duloxetine
- Vitamin B ชนิดใดที่หากได้รับเกินขนาดเป็นระยะเวลานานอาจทำให้เกิด neuropathy ในผู้ป่วยเบาหวาน
 - Thiamine
 - Pyridoxine
 - Benfotiamine
 - Methylcobalamin

11. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการใช้ vitamin B และ α -lipoic acid ในการรักษา painful diabetic peripheral neuropathy
- ห้ามใช้ในผู้ที่มีอาการชา
 - เห็นผลการรักษารวดเร็ว
 - ยังไม่มีหลักฐานว่าสามารถชะลอการดำเนินโรค
 - ถ้าใช้ในขนาดสูง ลดปวดได้ดีพอ ๆ กับ gabapentinoids
12. ข้อใดผิดเกี่ยวกับการใช้ tramadol ในการรักษา painful diabetic peripheral neuropathy
- ต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไตผู้ป่วย
 - อาจใช้เสริมในช่วงที่ปรับขนาดยา gabapentin
 - แนะนำให้ใช้ในระยะเวลาได้เพราะเป็น weak opioids
 - อาจทำให้ gastrointestinal autonomic neuropathy แย่ลงได้ทั้งท้องผูกหรือท้องเสีย
13. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการใช้ topical capsaicin ในการรักษา painful diabetic peripheral neuropathy
- ทายาวันละ 1-2 ครั้งก็เพียงพอ
 - เห็นผลการรักษาภายใน 1 สัปดาห์
 - ความเข้มข้นที่ควรใช้คือ 0.025% เพราะแสบร้อนน้อย
 - ควรแนะนำผู้ป่วยว่าอาการแสบร้อนอาจมากขึ้นในช่วง 1-2 สัปดาห์แรก
14. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการใช้ medical cannabinoids ในการรักษา painful diabetic peripheral neuropathy
- แนะนำให้ใช้เป็น second-line drug ในการรักษา
 - ข้อมูลจาก meta-analysis พบว่าผลลดความปวดค่อนข้างคงที่เมื่อใช้ในระยะยาว
 - ข้อมูลจาก meta-analysis พบว่ามี NNT ในการลดปวดลง 50% น้อยกว่ายาแผนปัจจุบัน
 - Δ^9 -tetrahydrocannabinol และ cannabidiol อาจมีผลต่อระดับยาเบาหวานบางตัวผ่านการยับยั้ง CYP450
15. ข้อใดผิดเกี่ยวกับผลการรักษา painful diabetic peripheral neuropathy
- หากผู้ป่วยมีความปวดลดลงอย่างน้อย 30% จากเดิมถือว่าการรักษาได้ผล
 - การให้ยาแก้ปวดไม่มีผลต่อพยาธิสภาพของเส้นประสาทเป็นการรักษาตามอาการ
 - ผู้ป่วยที่ยังมีคะแนนความปวดมากกว่า 4/10 และมีผลต่อการใช้ชีวิตประจำวันควรปรับเปลี่ยนการรักษา
 - หากควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด และปัจจัยเสี่ยงร่วมกับการให้ยาแก้ปวดอาจทำให้ neuropathy กลับมาเป็นปกติ

เฉลย เรื่อง Pharmacologic management of painful diabetic peripheral neuropathy		
1. ง	6. ข	11. ค
2. ง	7. ง	12. ค
3. ก	8. ข	13. ง
4. ง	9. ง	14. ง
5. ค	10. ข	15. ง

คำถามท้ายบท

เรื่อง เอสทีทรอล (estetrol: E4) ฮอร์โมนเอสโตรเจนธรรมชาติชนิดใหม่สำหรับยาคุมกำเนิด

1. Estetrol สร้างจากที่ใด
 - ก. รก
 - ข. รังไข่
 - ค. ตับอ่อน
 - ง. ตับของทารกขณะอยู่ในครรภ์
2. ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์หลักของ estetrol
 - ก. Nuclear ER α agonist
 - ข. Membrane ER β agonist
 - ค. Nuclear ER α partial agonist
 - ง. Membrane ER β partial agonist
3. ข้อใดไม่ใช่ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ estetrol
 - ก. คุมกำเนิด
 - ข. ทดแทนฮอร์โมนในหญิงวัยหมดประจำเดือน
 - ค. ด้านมะเร็งเต้านมที่เกิดจากฤทธิ์ของ estrogen
 - ง. รักษาภาวะกระดูกพรุน
4. ข้อใดเป็น progestins ที่ใช้ร่วมกับ estetrol ในการคุมกำเนิด
 - ก. Levonorgestrel
 - ข. Drospirenone
 - ค. Cyproterone acetate
 - ง. Gestodene
5. ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์คุมกำเนิดของ estetrol
 - ก. ยับยั้งกระบวนการตกไข่
 - ข. รบกวนการฝังตัวของตัวอ่อน
 - ค. ทำให้สเปิร์มเคลื่อนที่ในท่อนำไข่ช้าลง
 - ง. ทำให้สารหล่อลื่นที่ปากมดลูกข้นเหนียว
6. ข้อใดอธิบายความแตกต่างของ estetrol (E4) กับ estradiol (E2) ได้ถูกต้องที่สุด
 - ก. E4 เป็นรูปแบบธรรมชาติ แต่ E2 เป็นรูปแบบสังเคราะห์
 - ข. E4 มี oral bioavailability สูงกว่า E2 รูปแบบปกติ
 - ค. E4 มีค่าครึ่งชีวิตสั้นกว่า E2
 - ง. E4 ถูกเปลี่ยนเป็นสารที่ออกฤทธิ์ชนิดอื่น ขณะที่ E2 ไม่ถูกเปลี่ยน
7. ข้อใดเป็นกระบวนการเมแทบอลิซึมของ estetrol
 - ก. CYP3A4
 - ข. CYP2C9
 - ค. CYP2D6
 - ง. Glucuronidation
8. ข้อใดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุดจากการใช้ estetrol
 - ก. Acne
 - ข. Headache
 - ค. Metrorrhagia
 - ง. Vaginal hemorrhage
9. ข้อใดเป็นข้อห้ามใช้ของ estetrol
 - ก. Dysmenorrhea
 - ข. Endometriosis
 - ค. Premenstrual syndrome
 - ง. Pulmonary embolism
10. ข้อใดผิดเกี่ยวกับ estetrol
 - ก. ไม่จับกับ sex hormone binding globulin
 - ข. ไม่มีผลรบกวนระดับไขมันในร่างกาย
 - ค. ไม่ถูกขับออกทางไต
 - ง. ไม่ผ่านกระบวนการ enterohepatic recirculation
11. ยาใดไม่เกิดอันตรกิริยากับยาคุมกำเนิดสูตรที่มี estetrol เป็นส่วนประกอบ
 - ก. Ketoconazole
 - ข. Pravastatin
 - ค. Losartan
 - ง. Phenytoin
12. ข้อใดเป็นขนาดยา estetrol ที่ใช้เป็นยาคุมกำเนิด
 - ก. 3 mg
 - ข. 10 mg
 - ค. 15 mg
 - ง. 30 mg

13. ข้อใดเป็นรูปแบบยาเม็ดคุมกำเนิดที่มี estetrol เป็นส่วนประกอบ
- มีตัวยา/ไม่มีตัวยา = 21/7
 - มีตัวยา/ไม่มีตัวยา = 21/0
 - มีตัวยา/ไม่มีตัวยา = 24/4
 - มีตัวยา/ไม่มีตัวยา = 28/0
14. ข้อใดไม่ใช่ข้อดีของ estetrol (E4) ที่เหนือกว่า estradiol (E2)
- มีผลลดการสร้าง SHBG ที่ต่ำ
 - มี estrogenicity สูงกว่า
 - มีโอกาทำให้เกิดมะเร็งเต้านมต่ำกว่า
 - มีโอกาสเกิดความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดต่ำกว่า
15. E4 มีฤทธิ์ใดที่มีประสิทธิภาพต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับ E2
- รักษากระดูกพรุน
 - คุมกำเนิด
 - ต้านมะเร็งเต้านม
 - รักษาอาการร้อนวูบวาบในหญิงหมดประจำเดือน

เฉลย เรื่อง เอสทีทรอล (estetrol: E4) ฮอโมนเอสโตรเจนธรรมชาติชนิดใหม่สำหรับยาคุมกำเนิด		
1. ง	6. ข	11. ข
2. ก	7. ง	12. ค
3. ง	8. ค	13. ค
4. ข	9. ง	14. ข
5. ก	10. ค	15. ก

คำถามท้ายบท

เรื่อง การป้องกันและรักษาอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนจากยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

- ข้อใดมีค่าครึ่งชีวิตนานที่สุด
 - Aspirin
 - Piroxicam
 - Celecoxib
 - Indomethacin
- ข้อใดมีความเฉพาะเจาะจงในการยับยั้ง COX2 มากที่สุด
 - Etoricoxib
 - Celecoxib
 - Ibuprofen
 - Diclofenac
- ข้อใดไม่ใช่กลไกของ NSAIDs ซึ่งทำให้เกิดการบาดเจ็บของทางเดินอาหารส่วนบน
 - ยับยั้ง COX1
 - ยับยั้ง COX2
 - ผลระคายเคืองโดยตรง
 - รบกวนสมดุลของจุลชีพในลำไส้
- ข้อใดไม่ใช่อาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนของ NSAIDs
 - ท้องเสีย
 - ปวดท้องส่วนบน
 - แสบร้อนกลางอก
 - แผลในลำไส้เล็กส่วนต้น
- ข้อใดเสี่ยงเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ทางเดินอาหารส่วนบนมากที่สุด
 - Sulindac
 - Ketorolac
 - Nimesulide
 - Ketoprofen
- ข้อใดเสี่ยงเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ทางเดินอาหารส่วนบนน้อยที่สุด
 - Celecoxib
 - Naproxen
 - Diclofenac
 - Meloxicam
- ข้อใดถูกเกี่ยวกับ aspirin
 - ค่าครึ่งชีวิตยาวนานกว่า naproxen
 - ออกฤทธิ์ยับยั้ง COX2 ในเกล็ดเลือด
 - มีฤทธิ์ต้านอักเสบและลดปวด แม้จะใช้ในขนาดต่ำ
 - ยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดได้นานเนื่องจากออกฤทธิ์แบบย้อนกลับไม่ได้
- ข้อใดเหมาะกับผู้ป่วยเบาหวานที่เคยมีประวัติเลือดออกที่กระเพาะอาหาร
 - Naproxen
 - Naproxen+cimetidine
 - Celecoxib
 - Celecoxib+aspirin+omeprazole
- ข้อใดเหมาะกับผู้ป่วยชายอายุ 25 ปี ที่ปวดกล้ามเนื้อจากการออกกำลังกาย
 - Diclofenac
 - Diclofenac+misoprostol
 - Celecoxib+famotidine
 - Celecoxib+aspirin+omeprazole
- ยาใดได้รับข้อบ่งใช้จากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของไทยสำหรับป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ในทางเดินอาหารส่วนบนจาก NSAIDs
 - Rebamipide
 - Teprenone
 - Omeprazole
 - Dexlansoprazole

11. ข้อใดถูกเกี่ยวกับ mucoprotective drugs ในการป้องกันการบาดเจ็บที่ทางเดินอาหารจาก NSAIDs
- ไม่ลดการดูดซึม itraconazole
 - ปกป้องทางเดินอาหารส่วนบนได้ดีกว่า vonoprazan
 - รบกวนสมดุลของจุลชีพในลำไส้น้อยกว่า rabeprazole
 - ลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารได้ดีกว่า famotidine
12. ข้อใดถูกเกี่ยวกับ etoricoxib
- เป็น non-selective NSAIDs
 - ยับยั้ง COX1 ได้ดีกว่า COX2
 - ควรใช้ร่วมกับ PPIs ในผู้ที่เคยมีแผลในทางเดินอาหาร
 - มีโอกาสดังกล่าวการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนมากกว่า diclofenac
13. หากผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน จากการใช้นaproxen ข้อใดเป็นการแก้ไขที่เหมาะสมที่สุด
- เพิ่ม omeprazole
 - เพิ่ม domperidone
 - เปลี่ยนเป็น ibuprofen
 - เปลี่ยนเป็น piroxicam
14. ข้อใดมีความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนสูงสุด
- ทาเจล piroxicam หลังขาพลิก
 - รับประทาน meloxicam ในโรคข้อเข่าเสื่อม
 - หยอดตาด้วย diclofenac หลังผ่าตัดต้อกระจก
 - ฉีด parecoxib หลังเข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่า
15. NSAIDs ที่มีคุณสมบัติเช่นใดมีความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนสูงสุด
- ยับยั้ง COX1 ได้ดี ออกฤทธิ์สั้น
 - ยับยั้ง COX1 ได้ดี ออกฤทธิ์นาน
 - ยับยั้ง COX2 ได้ดี ออกฤทธิ์สั้น
 - ยับยั้ง COX2 ได้ดี ออกฤทธิ์นาน

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

คำถามท้ายบท
เรื่อง วัคซีนไข้เลือดออกเดงกี

1. โปรตีนในข้อใดไม่ใช่ structural protein ของไวรัสเดงกี
 - ก. C protein
 - ข. M protein
 - ค. E protein
 - ง. NS protein
2. สารพันธุกรรมของเชื้อไวรัสเดงกีเป็นชนิดใด
 - ก. DNA สายคู่
 - ข. DNA สายเดี่ยว
 - ค. RNA เส้นเดี่ยว สายบวก
 - ง. RNA เส้นเดี่ยว สายลบ
3. เชื้อไวรัสในข้อใดคือแกนในการพัฒนาวัคซีน Dengvaxia®
 - ก. CYD-TVD
 - ข. YFD 17D
 - ค. PUO-359
 - ง. DENV-2
4. เชื้อไวรัสสายพันธุ์ใดคือแกนที่ใช้ในการพัฒนาวัคซีน Qdenga®
 - ก. CYD-TVD
 - ข. YFD 17D
 - ค. PUO-359
 - ง. DENV-2
5. เพราะเหตุใดจึงต้องแนะนำให้ตรวจประวัติการติดเชื้อ ไข้เลือดออกเดงกีก่อนให้วัคซีน Dengvaxia®
 - ก. ผู้ที่เคยติดเชื้อจะได้รับประสิทธิภาพของวัคซีนต่ำกว่าผู้ไม่เคยติดเชื้อ
 - ข. ผู้ที่เคยติดเชื้อจะเกิดผลข้างเคียงมากกว่าผู้ไม่เคยติดเชื้อ
 - ค. ผู้ไม่เคยติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนมีความเสี่ยงที่จะป่วยรุนแรงหากติดเชื้อในภายหลัง
 - ง. ผู้ไม่เคยติดเชื้อจะมีผลข้างเคียงจากกว่าฉีดวัคซีนที่รุนแรงกว่า
6. พยาธิสภาพที่สำคัญของโรคไข้เลือดออกเดงกีที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้คือ
 - ก. ภาวะ cytokine storm
 - ข. ภาวะชักรุนแรงจากไข้สูง
 - ค. ภาวะการฉีกขาดของพลาสมา
 - ง. ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ
7. เชื้อไวรัสเดงกีอยู่ใน Genus ใด
 - ก. Arenavirus
 - ข. Flavivirus
 - ค. Filovirus
 - ง. Hantavirus
8. ข้อใดคือคำแนะนำการฉีดวัคซีน Dengvaxia® ที่เหมาะสมที่สุด
 - ก. ฉีดได้ผิวหนังเพียงครั้งเดียว
 - ข. ฉีดได้ผิวหนัง 2 ครั้ง ระยะเวลาห่างกัน 3 เดือน
 - ค. ฉีดได้ผิวหนัง 2 ครั้ง ระยะเวลาห่างกัน 6 เดือน
 - ง. ฉีดได้ผิวหนัง 3 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกัน 6 เดือน
9. การเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรมของไวรัสเกิดที่บริเวณใดของเซลล์เจ้าบ้าน
 - ก. Cytoplasm
 - ข. Endosome
 - ค. Endoplasmic reticulum
 - ง. Nucleus
10. ข้อใดคือคำแนะนำการฉีดวัคซีน Qdenga® ที่เหมาะสมที่สุด
 - ก. ฉีดได้ผิวหนังเพียงครั้งเดียว
 - ข. ฉีดได้ผิวหนัง 2 ครั้ง ระยะเวลาห่างกัน 3 เดือน
 - ค. ฉีดได้ผิวหนัง 2 ครั้ง ระยะเวลาห่างกัน 6 เดือน
 - ง. ฉีดได้ผิวหนัง 3 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกัน 6 เดือน

11. ผู้ป่วยชายอายุ 48 ปี มีประวัติการป่วยเป็นไข้เลือดออก
แดงก็เมื่อ 4 เดือนที่แล้ว หากผู้ป่วยต้องการฉีดวัคซีน
ไข้เลือดออกแดงก็ควรให้คำแนะนำอย่างไร
- ควรฉีดวัคซีน Dengvaxia® ทันที
 - ควรฉีดวัคซีน Qdenga® ทันที
 - ผู้ป่วยสามารถฉีดวัคซีนได้ทันทีทั้งสองชนิด
 - ผู้ป่วยควรรออีกอย่างน้อย 2 เดือนจึงจะสามารถฉีด
วัคซีนได้
12. วัคซีน Dengvaxia® จัดเป็นวัคซีนชนิดใด
- DNA vaccine
 - Inactivated vaccine
 - Live, attenuated vaccine
 - Recombinant subunit
13. วัคซีน Qdenga® จัดเป็นวัคซีนชนิดใด
- DNA vaccine
 - Inactivated vaccine
 - Live, attenuated vaccine
 - Recombinant subunit
14. สารพันธุกรรมของไวรัสแดงก็จับอยู่กับโปรตีนชนิดใด
เพื่อสร้างเป็นโครงสร้าง nucleocapsid
- C protein
 - M protein
 - E protein
 - NS protein
15. ข้อใดผิดเกี่ยวกับการเตรียมวัคซีน Qdenga®
- วัคซีนต้องเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส
 - หลังละลายวัคซีนแล้วต้องใช้ภายใน 2 ชั่วโมง
 - หลังละลายเก็บได้ที่อุณหภูมิไม่เกิน 32.5 องศา
เซลเซียส
 - ความเข้มข้นของน้ำเกลือที่ใช้ในการละลายวัคซีน
คือ 0.4%

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

ก

กระเพาะอาหารทะลุ, 140
กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด, 40, 42, 45, 47, 48-49
การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน, 54-56, 58
การกลายพันธุ์, 80, 87
การเกิดลิ่มเลือดผิดปกติ, 87
การจัดสาร, 2, 7, 10
การคัดกรอง, 63-65, 69, 71-72, 75
การดื่มที่ก่อความเสี่ยงต่ำ, 65
การดื่มแบบบินจ์, 65
การดื่มแบบเสี่ยง, 67
การดื่มแบบอันตราย, 67
การดื่มหนัก, 64-65, 67, 71, 73
การต้านอนุมูลอิสระ, 55-56
การติดเชื้อฉวยโอกาส, 138
การทำพาสเจอร์ไรส์, 54
การทำให้ปราศจากเชื้อ, 54
การบาดเจ็บที่ทางเดินอาหาร, 128-129, 131-134, 136, 138
การบำบัดทดแทนไต, 1-2, 91-92, 94-99, 101
การบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง, 91-92, 94-99, 101
การบำบัดแบบสั้น, 67, 69
การป้องกันไข้เลือดออก, 150
การลดการอักเสบ, 55
การลดไขมันในเลือด, 55
การลดความดันโลหิต, 55
การล้างไตทางช่องท้อง, 1-2, 3, 5-8, 10
การหดเกร็งของหลอดเลือดแดง, 49
เกล็ดเลือด, 42-46, 81, 129-131, 135-136, 147-148

ข

ไข้เลือดออกเดงกี, 144-145, 147-151

ค

คงสภาพการหยุดดื่ม, 70
คำแนะนำแบบสั้น, 64, 67

จ

จุลชีพ, 7-10, 53-56, 91-101, 138

ช

เชื้อที่ถูกทำลาย, 52
ใช้แอลกอฮอล์ในทางที่ผิด, 64

ด

ดรอสฟิรีโนน, 118-119
ดื่มน้ำมาตรฐาน, 64-67

ต

ติดแอลกอฮอล์, 63-64, 68-69, 70, 75

ถ

ถอนพิษ, 70

ท

ทางเดินอาหารทะลุ, 133-134
ทางเดินอาหารรั่ว, 134
ทางเดินอาหารอุดตัน, 134, 140

น

แนวทางปฏิบัติของ NCCN ปี ค.ศ. 2022, 25

ป

ปวดท้องส่วนบน, 133, 140
ป้องกันการกลับมาดื่มซ้ำ, 63, 70, 73
เปปติโดไกลแคน, 57
โปรตีนที่ผิวเซลล์, 58-59

ผ

ผู้ป่วยวิกฤต, 91-97, 101
แผลในทางเดินอาหาร, 132-133, 135, 138

พ

พรีไบโอติก, 52-53
โพรไบโอติก, 52-53, 59
โพสไบโอติก, 52

ภ

ภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ, 40, 43, 47, 49
ภาวะหัวใจล้มเหลว, 12-16, 19-22, 43-44
ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง, 12-16, 19, 21-22
ภูมิคุ้มกัน, 40-42, 47, 54-58, 97, 100, 148-150
เภสัชจลนศาสตร์, 1-2, 5, 7, 10, 12-13, 17, 44-47, 49-50, 78,
82-84, 87, 91-93, 96-97, 100-101, 118, 122-123
เภสัชพลศาสตร์, 78, 82-83, 85, 91-92, 96-97, 99-101, 120

ย

ยาด้านกรด, 137
 ยาด้านการแข็งตัวของเลือด, 136
 ยาด้านเกล็ดเลือด, 136
 ยาปกป้องทางเดินอาหาร, 140
 ยายับยั้งฟอสโฟไดเอสเทอเรส, 40
 ยาสำหรับป้องกัน, 25-26, 28, 34-37, 63, 70, 73
 ยุงลาย, 144-145, 151

ร

ระดับความเสี่ยง, 25-26, 28, 30-31, 34, 37
 ระบบภูมิคุ้มกัน, 40-42, 47, 57, 97
 รักษาแบบประคับประคอง, 2, 144-145, 151
 โรคกระเพาะอาหารแปรปรวน 133-134, 137
 โรคไขมันในเลือดสูง, 81
 โรคความดันโลหิตแดงปอดสูง, 12, 14-19, 22
 โรคไตเรื้อรัง, 2, 5, 6-7, 9
 โรคเบาหวาน, 14, 64, 83-84, 87, 103-105
 โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง, 40, 43, 46
 โรคหลอดเลือดแดง, 43-45
 โรคหลอดเลือดสมอง, 43, 64, 82, 84
 โรคหัวใจและหลอดเลือด, 12-15, 19, 21-22, 71, 78-79, 125, 129

ล

เลือดออกใต้ชั้นเยื่อบุทางเดินอาหาร, 133
 เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน, 133-134, 140

ว

วัคซีนโคโมริก, 148
 วัคซีนประจำปี, 118-119, 123-126
 ไวรัสเดงกี, 144-151

ส

สเตียรอยด์, 128-129, 131-132, 135-137, 139
 สมาคมโรคติดต่อแห่งประเทศไทย, 149
 สรีรวิทยาการแลกเปลี่ยนสาร, 1
 ส่วนปลายติบ, 45
 สัตว์พาหะ, 144, 150
 แสบร้อนกลางอก, 133, 140

ห

เหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด, 78-88

อ

อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด, 25-34, 37
 อาการซีด, 144, 147
 อาการถอนแอลกอฮอล์, 64, 69-70, 73
 อาการอยากดื่ม, 70-71
 เอสทีทอรอล, 118-119

ฮ

ฮอริโมนทดแทนสำหรับหญิง, 119

A

acamprosate, 63, 70-71
Aedes aegypti, 144-145
alcohol, 63-71, 73
alcohol abuse, 64
alcohol dependence, 64
alcohol use disorder, 63-64, 66, 68-69
alcohol withdrawal, 64, 69, 70
alirocumab, 78-79, 81, 83-87
alkaline mucus, 131
angiogenesis, 132
antidrug antibodies, 83
anti-platelet, 129
apolipoprotein B100, 79
apremilast, 47
aspirin, 129-130, 134-139
atherosclerosis, 81, 87
avanafil, 49

B

baclofen, 63, 70-71, 74
benzodiazepines, 70
Bifidobacterium, 55-56
binge drinking, 65
bone fracture, 138

C

cAMP, 40-45, 47, 120
celecoxib, 130, 134-137
cell wall polysaccharides, 57
cGMP, 12-15, 17, 22, 40-43, 47-49
chemotherapy-induced nausea and vomiting, 25
cilostazol, 45
clopidogrel, 136
coxibs, 130, 136-137
COXs, 128-133
craving, 71, 74
cyclic adenosine monophosphate, 40-41, 120

D

dengue fever, 147
dengue shock syndrome, 144, 147-148
Dengvaxia, 144-145, 148-150
diabetic neuropathy, 104, 107, 113
diclofenac, 130, 134-136
disulfiram, 63, 70-73
disulfiram alcohol reaction, 70-71, 73
dopamine receptor antagonists, 25, 32-33, 37
drospirenone, 118-119, 122-123, 125-126
duodenopathy, 129
dysbiosis, 138
dyspepsia-like symptoms, 133

E

E4, 118-126
end stage kidney disease, 2
endothelial dysfunction, 14
enteropathy, 106, 129
epigastric pain, 133
erosion, 133
esomeprazole, 138, 140
estetrol, 118-119, 121-122, 126
etoricoxib, 130, 135-136
evolocumab, 78-79, 81-88
exopolysaccharides, 58

F

familial hypercholesterolemia, 80

G

gabapentin, 63, 70-71, 109-110, 115
gabapentinoids, 103, 107, 109, 111-112, 114-115
gastroduodenal injury, 128-129, 133
gastropathy, 106, 129

H

harmful drinking, 67
 heartburn, 133
 heat-killed probiotics, 53
 heavy drinking, 64, 71
Helicobacter pylori, 136
 high-hydrostatic pressure, 55
 histamine receptor type 2 antagonists, 138-139

I

ibuprofen, 130, 134-136
 immunochromatography, 149
 inactivated microbes, 53
 inclisiran, 78-79, 85, 87-88
 indomethacin, 130, 134-136
 ion trapping, 132

K

ketoprofen, 130, 134-135
 ketorolac, 130, 134-136

L

Lactobacillus, 52, 54-59
 lansoprazole, 138-140
 LDL receptor, 78-79
 LDL-C, 78-89
 leukocyte adherence, 132
 lipoteichoic acid, 58
 live attenuated vaccine, 148
 low risk drinking, 65
 LPXTG protein, 58

M

maintenance phase, 70
 medical cannabinoids, 103, 114
 meloxicam, 130-131, 134-135
 milrinone, 43-44, 46
 misoprostol, 139-140
 monoclonal antibody, 78
 moonlight proteins, 58
 mucoprotective drugs, 128, 139-140

N

nalmefene, 63, 70-71, 73
 naltrexone, 63, 70-71, 73-74
 naproxen, 130, 134-137
 National Comprehensive Cancer Network, 25-26
 neuropathic pain, 103, 108-109, 111-112, 114,
 neutralizing antibody, 83-85
 nimesulide, 130, 134-135
 nitric oxide, 12-14, 47-48, 120, 125,
 NK₁ receptor antagonists, 25, 29, 32, 35-37
 non-steroidal anti-inflammatory drugs, 128-129
 NSAIDs, 128-129, 133-141

O

octreotide, 140
 omeprazole, 138-140

P

pantoprazole, 138-139
 papaverine, 43, 49
 paracetamol, 136
 paraprobiotics, 53
 pasteurization, 54
 PCABs, 138
 PCSK9, 78-85, 87-88
 PDE, 12, 14-15, 19, 22, 40-47, 49-50
 peptidoglycans, 57
 peritoneal dialysis, 1, 2, 5
 pharmacokinetic, 82, 84, 93, 96,
 phosphodiesterase, 12, 14, 40-41, 43, 45
 pili proteins, 58
 piroxicam, 130-131, 134-136
 postbiotics, 52-57, 59-60
 PPIs, 128, 136-138, 140-141
 prostaglandin H synthases, 129
 prostanoids, 128-132
 prothrombotic activity, 87
 proton pump inhibitors, 19, 113, 128, 136-139
 pulmonary arteries, 17

Q

Qdenga, 144-145, 148-150

R

rabeprazole, 138-139

relapse prevention, 64, 70, 73

riociguat, 12, 15-19, 22

risky drinking, 63, 67

roflumilast, 43, 46-48

S

selective COX2 inhibitors, 130, 132, 136

serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, 103,
107-108, 110

sildenafil, 15, 22, 49-50

Single Alcohol Screening Question, 65, 67

S-layer proteins, 58

small interfering RNA, 78-79, 85, 88-89

Smoking and Substance Involvement Screening Test, 65

sodium channel blockers, 103

soluble guanylate cyclase, 12-15

standard drink, 63, 65

statin, 81-82, 84, 87-88

sterilization, 54

subepithelial hemorrhage, 133

sulindac, 130, 134-135

T

tadalafil, 15, 43, 49-50

teichoic acid, 57-58

tenoxicam, 130-131, 134-135

tetravalent, 148, 150-151

thromboxane, 45, 129-131

topical capsaicin, 103, 112

topiramate, 63, 70-71, 74

tramadol, 103, 109-112, 114-115

tricyclic antidepressants, 103, 107-108, 111

U

ulcer, 128, 133, 138

upper gastrointestinal bleeding, 128, 133

V

vancomycin, 7-10, 98-99

vardenafil, 15, 43, 49-50

vericiguat, 12, 15-17, 19-22

vitamin B, 103, 115

vonoprazan, 138-139

W

warfarin, 72, 74, 114, 136

ติดตามคลังข้อมูลยาได้ที่

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

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

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



หน้าแรก > บริการวิชาการ > เกร็ดความรู้

ใช้ยาหยอดตาอย่างไร เมื่อมีอาการตาแดง?

โดย นศบ.บุญญิสา วังวงศ์โสธร ภาควิชาเภสัชของ ผศ.ดร.ภก. สุรศักดิ์ วิชัยโย เผยแพร่ตั้งแต่ 8 ตุลาคม พ.ศ.2568 -- 1,366 views

ตาแดง (pink eye, red eye) เป็นอาการที่พบได้บ่อย และหลายคนมักไปปรึกษาเภสัชกรที่ร้านยาเพื่อขอซื้อยาหยอดตา แต่ทราบหรือไม่ว่าอาการตาแดงเกิดได้จากหลายสาเหตุ และมียาหยอดตาหลายชนิดให้เลือกใช้ บทความนี้ขอกล่าวถึงอาการตาแดงจากสาเหตุต่าง ๆ และยาหยอดตาสำหรับรักษาอาการนี้ เพื่อให้เกิดความเข้าใจเบื้องต้นสำหรับวิธีปฏิบัติในการใช้ยาหยอดตาอย่างเหมาะสม

ตาแดงเกิดจากอะไร?

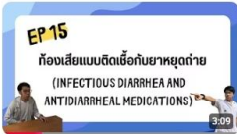
แม้ว่า "ตาแดง" จะเป็นคำที่เข้าใจได้ง่ายสำหรับประชาชนทั่วไป แต่จริง ๆ แล้วในทางการแพทย์เรียกโรคนี้ว่า "เยื่อตาขาวอักเสบ (conjunctivitis)" เนื่องจากการอักเสบและบวมแดงที่เนื้อเยื่อตาขาว ซึ่งเกิดได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่ การติดเชื้อแบคทีเรีย ไวรัส และการแพ้ นอกจากนี้อาจเกิดจากการระคายเคือง เช่น จากสารเคมี การใส่คอนแทคเลนส์เป็นเวลานาน หรือการมีสิ่งแปลกปลอมเข้าตา^[1] ส่วนอาการอื่น ๆ ที่มักพบร่วมด้วย ได้แก่ เจ็บหรือระคายเคืองตา คันตา และมีน้ำตาหรือขี้ตา^[2] ซึ่งอาการเหล่านี้สามารถบ่งชี้ถึงสาเหตุเบื้องต้นของอาการตาแดงได้ (ตารางที่ 1)



คลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
@mahidoldic • 183 subscribers • 15 videos
More about this channel ...more
[Customize channel](#) [Manage videos](#)

Videos Posts Q

Latest Popular Oldest



EP.15
ท้องเสียแบบติดเชื้อกับยาหยุดถ่าย
(INFECTIOUS DIARRHEA AND ANTIDIARRHEAL MEDICATIONS)
3:09



EP.14
ยาทาสิว
ACNE CREAM
3:10



Ep 13
Drug-alcohol interactions
"บา" + "เหล้า"
อันตราย!
DANGER
2:33



EP.12
การใช้ครีมสเตียรอยด์อย่างถูกวิธี
(Proper use of steroid cream)
2:16



EP.11
การเก็บรักษาปากกาอินซูลิน
(Storage of insulin pens)
2:25



EP.10
ยาที่ห้ามกินนมได้ผลหรือไม่
Drugs to avoid milk
2:35



EP.9
ยาฆ่าเชื้อและการดื้อยา
Antibiotics and resistance
3:08



EP.8
ยาพ่นแก้คัดจมูก
(Nasal decongestant sprays)
3:42