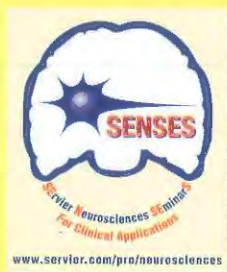




Thai Journal of Pharmacology

www.phartherst.or.th

Official Publication of
Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand



“CLINICAL PHARMACOLOGY FOR HOSPITAL PHARMACIST”

20 May 2006

Vol.28, No. 2, 2006

ISSN 0125-3832

Thai Journal of Pharmacology

is owed and published every four months by the Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand.

Board of Editors

Editor Supatra Srichairat

Editor Chaichan Sangdee

Associate Editors Pravit Akarasereenont Laddawal Phivthong-ngam
Somjai Nakornchai

Editorial Board

Adisak Wongkajornsilp

Amnuay Thithapandha

Borpit Klangkalya

Bunkerd Kongyingyoes

Chaichan Sangdee

Chandhanee Itthipanichpong

Chongkol Thiengda

Karnjana Ketsa-ard

Krongtong Yoovathaworn

Nongluk Sookvanichsilp

Nisamanee Satyapan

Pornpen Pramyothin

Prasan Dhumma-Upakorn

Somsong Lawanprasert

Sopit Thamaree

Sumana Chompootawee

Supeechea Wittayalertpanya

Srichan Phornchirasilp

Wittaya Tonsuwonnont

Yupin Sanvarinda

Manager Supeechea Wittayalertpanya

Office Department of Pharmacology
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University,
Chulalongkorn Hospital, Rama 4 Road, Bangkok 10330,
Thailand. Tel/Fax 2511965

Notice The opinions expressed here in are those of the authors and do not necessarily reflect the views of the editors or the publisher.

Printed at Ruen Kaew Press, 947 Arun-Amarin Road, Bangkok 10700. Tel: 02-4126552

วารสารเภสัชวิทยา (Thai Journal of Pharmacology) นี้เป็นลิขสิทธิ์ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ไม่อนุญาตให้นำส่วนใดส่วนหนึ่งของเอกสารฉบับนี้ไปถ่ายเอกสาร ผลิตหรือพิมพ์ซ้ำ หรือนำไปใช้เพื่อประโยชน์ทางการค้าโดยปราศจากการยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรจากบรรณาธิการ

Thai Journal of Pharmacology

Vol. 28: No. 2, 2006

สารบัญ

- 1 บรรณาธิการแถลง
- 2 บทบรรณาธิการ
- 6 Schedule
- 7 ACEIs vs ARBs: An updated pharmacology for hospital pharmacists
ผศ.ดร.นพ. สุภานันท์ ทิมชุมเหนียว
- 22 Trimetazidine: The established 3-KAT inhibitor for the treatment of
ischemic heart disease
Supanimit Teekachunhatean
- 35 A New Drug for an Old Disease: Strontium Ranelate for Osteoporosis
ผศ. นพ. ฉัตรเลิศ พงษ์ไวยกุล
- 51 ข้อพิจารณาทางเภสัชเศรษฐศาสตร์เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการคัดเลือกยาสำหรับเภสัช
โรงพยาบาล (Pharmacoeconomic Considerations to Improve Efficiency in Drug
Selection for Hospital Pharmacist)
ผศ.ดร. นุศราพร เกษสมบูรณ์
- 61 บทบาททางคลินิกของเอนไซม์ Cytochromes P450
รศ. ดร. วิจิตรา ทศนียกุล และ รศ. ดร. วงศ์วิวัฒน์ ทศนียกุล

บทบรรณาธิการ

ปัจจุบัน ความก้าวหน้าทางวิทยาการรู้ด้นไปรวดเร็วมาก และทุกคนอยู่บนโลกแห่งการเปลี่ยนแปลง รวมทั้งบุคลากรทางการแพทย์ จึงจำเป็นต้องปรับตัว ติดตาม พัฒนา และวิจัย เพื่อให้ก้าวทันความก้าวหน้าและความเปลี่ยนแปลงดังกล่าว เกสัชกรเป็นวิชาชีพที่มีความสำคัญ และมีส่วนร่วมในการบริหารผู้ป่วยโดยเฉพาะในด้านที่เกี่ยวข้องกับยาที่ใช้เพื่อป้องกัน วินิจฉัย และรักษาโรคหรือความเจ็บป่วยที่เกิดขึ้น ดังนั้น เกสัชกรจึงจำเป็นต้องพัฒนาและแสวงหาความรู้ใหม่ผ่านทางเทคโนโลยีสารสนเทศ หลักสูตรในระดับบัณฑิตศึกษาจากสถาบันการศึกษาทั้งในและต่างประเทศ หรือ การศึกษาต่อเนื่องดังเช่นที่มีการจัดประชุมวิชาการ “ Clinical Pharmacology for Hospital Pharmacist” ณ โรงแรม Hyatt Regency Hua Hin จังหวัดประจวบคีรีขันธ์ ระหว่างวันที่ 19-21 พฤษภาคม 2549

การที่จะเข้าใจว่ายาสามารถออกฤทธิ์รักษาโรคได้อย่างไร จำเป็นต้องทราบการดำเนินโรคพยาธิสรีรวิทยาของโรคนั้น และกลไกการออกฤทธิ์ของยา การที่จะเข้าใจว่ายาทำให้เกิดผลข้างเคียงพิษ หรือไม่ได้ผลในการรักษานั้น นอกเหนือจากต้องทราบปัจจัยต่าง ๆ เช่น ขนาดของยาที่ใช้ กลไกการออกฤทธิ์ของยา โรคอื่นที่ผู้ป่วยมีอยู่ และยาที่ใช้ร่วมกันในผู้ป่วยรายนั้น ๆ แล้ว ปัจจัยที่มีความก้าวหน้าอย่างรวดเร็ว และมีความสำคัญต่อและมีความสัมพันธ์กับประเด็นที่กล่าวข้างต้นคือ pharmacogenetics และ pharmacogenomics แม้ว่าพันธุกรรมของมนุษย์ชาติจะมีความใกล้เคียงกันมาก แต่ในแต่ละชนชาติยังมีความแตกต่างกันในรายละเอียดระดับโมเลกุล ซึ่งเกิดจาก genetic polymorphism โดยที่ความแตกต่างนี้อาจเป็นผลมาจากการกลายพันธุ์ (mutation) การขาดหายไป (deletion) หรือการแทรก (insertion) ของนิวคลีโอไทด์ (nucleotides) หรือการเพิ่มจำนวนของยีน (gene) ที่ควบคุมการสร้าง cytochrom P450 (CYP) ที่มากกว่าปกติ (gene duplication) ที่เป็นสาเหตุสำคัญของการตอบสนองต่อยาแตกต่างกันทั้งในด้านการรักษาและพิษหรือผลข้างเคียง ในอดีต มีความสับสนและไม่เข้าใจว่าทำไมผู้ป่วยบางรายจึงเกิดอาการ lupus erythematosus เมื่อได้รับยา hydralazine หรือกล้ามเนื้อลายหย่อนคลายหรือหยุดหายใจเป็นเวลาหลายชั่วโมงหลังได้รับยา succinylcholine แทนที่จะหย่อนกล้ามเนื้อลายเพียง 5-10 นาที แต่ในปัจจุบันทราบกันดีว่าผู้ป่วยเหล่านี้มี genetic polymorphism ทำให้เป็น poor metabolizer ของยาเหล่านี้ ผู้ป่วยเหล่านี้จึงต้องได้รับยาในขนาดที่ต่ำกว่าผู้ป่วยอื่นๆ เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดพิษจากยาหรือเกิดอันตรกิริยาเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่นที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำการสร้าง (enzyme inducer) หรือยับยั้ง (enzyme inhibitor) การทำงานของเอนไซม์ CYP ที่มีหน้าที่สำคัญในการแปรสภาพยา

ปัจจุบัน มีการพัฒนายาใหม่เพื่อใช้รักษาโรคออกสู่ท้องตลาดจำนวนมาก และมีการแข่งขันกันทั้งด้านการตลาด การประชาสัมพันธ์ยา ความเร็วในการพัฒนายาใหม่ โดยมีวัตถุประสงค์ที่ตรงกันคือ การมีส่วนร่วมในความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ ชื่อเสียง และ

แน่นอนที่สุดคือผลกำไรซึ่งวัตถุประสงค์ประการสุดท้ายนี้เป็นที่เข้าใจกันดี แต่มักหลีกเลี่ยงที่จะกล่าวถึง ความเข้าใจและการก้าวทันความรู้เกี่ยวกับยาใหม่เหล่านี้ในด้านคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาทั้งในระดับพื้นฐานและระดับคลินิก (basic and clinical pharmacology) และผลการรักษาทางคลินิก จะช่วยให้แพทย์และเภสัชกรสามารถเลือกใช้ยาเหล่านี้ให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย การติดตามความรู้ของยาใหม่มักทำโดยการอ่านรายงานการศึกษาวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสาร (ทั้งจากที่เป็นรูปเล่มหรือ online) ความสำคัญอยู่ที่ประเมินและวิเคราะห์ผลการศึกษาวิจัยได้อย่างถูกต้องและนำความรู้เหล่านี้ไปใช้ให้เกิดประโยชน์ในงานประจำวัน ประเด็นที่ต้องตระหนักอยู่เสมอคือ การศึกษาวิจัยเหล่านั้นมีความลำเอียงทั้งในการเลือกผู้ป่วยหรืออาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ (เช่น การสุ่มเลือกผู้ป่วยให้ได้รับยาใหม่และยาเปรียบเทียบ) และการแปลผลหรือไม่ มีการเปรียบเทียบกับยาที่ดีที่สุดที่ใช้รักษาโรคนั้นหรือยาหลอกหรือไม่ และผู้อ่านมีความรู้เภสัชวิทยาเกี่ยวกับยาใหม่และยามาตรฐานที่ใช้เปรียบเทียบมากเพียงใด โดยทั่วไป บริษัทที่พัฒนายากลุ่มใหม่ขึ้นมามักจะกล่าวอ้างว่ายามีข้อดีกว่ายาเก่าในแง่มุมต่างกัน และบุคลากรทางการแพทย์เช่นแพทย์และเภสัชกรมักจะเชื่อถือข้อมูลที่ได้รับจากบริษัทยาโดยตรง ทำให้การเลือกใช้ยาเป็นไปด้วยความลำเอียงและมีได้ตั้งอยู่บนพื้นฐานที่ถูกต้องด้านวิชาการ ตัวอย่างที่ดีปรากฏในบทความที่เสนอในการประชุมครั้งนี้คือ การเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาพื้นฐานและเภสัชวิทยาคลินิก และผลการรักษาของยาที่ใช้รักษาความดันเลือดสูงกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) ซึ่งเป็นยากลุ่มเก่า และ angiotensin receptor blockers (ARBs) ที่เป็นยากลุ่มใหม่กว่า การทบทวนวรรณกรรมอย่างละเอียดครบถ้วน การเปรียบเทียบอย่างครบถ้วน และการประเมินและแปลผลอย่างรัดกุม ทำให้เข้าใจและตระหนักว่ายาสองกลุ่มมีข้อดีและข้อด้อยต่างกันในด้านคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและผลการรักษาทางคลินิก รวมทั้งผลข้างเคียงหรือพิษของยา แต่เมื่อประเมินผลโดยรวมสามารถสรุปได้ว่า ยาสองกลุ่มนี้ข้อดีและข้อด้อยไม่แตกต่างกัน แต่ขึ้นอยู่กับความฉลาดและความสามารถของแพทย์หรือเภสัชกรในการเลือกใช้อายากลุ่มใดกลุ่มหนึ่งในผู้ป่วยแต่ละรายที่มีความแตกต่างกันทั้งในด้านพันธุกรรม พยาธิสภาพที่มีอยู่ในขณะนั้น ยาอื่นที่ใช้อยู่ก่อนแล้ว ความเสี่ยงของผู้ป่วยที่อาจเกิดพิษหรือผลข้างเคียงของยา ACEIs หรือ ARBs ที่จะเลือกใช้ เป็นต้น อย่างไรก็ตาม คงต้องรอการพิสูจน์ในอนาคตว่ายา 2 กลุ่มนี้ ยากลุ่มใดจะดีกว่ากันและสามารถคงอยู่และได้รับการเชื่อถือมากกว่ากัน

ยาใหม่มีหลายความหมายขึ้นอยู่กับมุมมองและวัตถุประสงค์ของแต่ละบุคคล ส่วนใหญ่จะมีนิยามยาใหม่ว่าเป็นยาที่ออกสู่ท้องตลาดล่าสุด แม้ว่ายาใหม่ที่ว่านี้จะมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาส่วนใหญ่เหมือนหรือคล้ายคลึงกับยาที่มีอยู่เดิม ซึ่งอาจไม่เกิดประโยชน์อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก แต่ผู้บริการบริการต้องจ่ายเงินสำหรับยาใหม่นี้มากขึ้นเนื่องจากยาใหม่มิราคารแพงกว่ายาเก่าเสมอไป ตัวอย่างที่เห็นชัดในกรณีนี้คือยาในกลุ่มระงับอาการอักเสบที่ไม่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs หรือ NSAIDs) รุ่นแรกซึ่งออกสู่ท้องตลาดไล่เลี่ยกันจำนวนมาก แต่คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยาส่วนใหญ่จะคล้ายคลึงกัน จนกระทั่งมีการพัฒนา NSAIDs รุ่นที่ 2 และรุ่นที่ 3 ซึ่งความแตกต่างของคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา รวมทั้งกลไกการออก

ฤทธิ์ และพิษวิทยาชัดเจนมากขึ้น ยาใหม่ในอีกนัยหนึ่งซึ่งมีความสำคัญทางเภสัชวิทยาและทางคลินิกคือ ยาที่พัฒนาขึ้นมาโดยมีกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างจากยาเก่าที่มีอยู่อย่างสิ้นเชิง ใช้รักษาโรคที่ยาอื่นได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจหรือไม่ได้ผลเลย หรือปลอดภัยกว่ายาที่เคยทำให้เกิดขึ้น ยาใหม่กลุ่มนี้มักจะเรียกว่าเป็นการปฏิวัติการรักษาหรือ therapeutic breakthrough ยาใหม่ในความหมายนี้เป็นยาที่แพทย์ เภสัชกร และผู้ป่วยให้ความคาดหวังสูง ไม่นับบริษัทผู้ผลิตที่อาจฝากอนาคตของบริษัทที่ยาใหม่นี้ ตัวอย่างของยาใหม่กลุ่มนี้ เช่น ยารักษาโรคอัลไซเมอร์ (drugs for Alzheimer's disease) ยารักษาโรคความดันเลือดสูงกลุ่ม angiotensin receptor blockers เป็นต้น

ยา trimetazidine เป็นที่ใช้รักษาภาวะหัวใจขาดเลือด (drug for the treatment of ischemic heart disease) ตัวใหม่ซึ่งเข้าเกณฑ์ประการหลังของยาใหม่ดังคุณสมบัติที่กล่าวข้างต้น และจัดอยู่ในกลุ่ม metabolic modulator โดยยานี้ไม่เปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจ และไม่มีผลต่อความดันเลือดเนื่องจากมิได้ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด กลไกการออกฤทธิ์ในการรักษาโรคหัวใจขาดเลือดหรืออาการเจ็บหน้าอก (antianginal action) คือการยับยั้งการสันดาปกรดไขมันอิสระ (free fatty acids) และที่สำคัญคือการยับยั้งเอนไซม์ long-chain 3-ketoacyl CoA thiolase ส่งผลให้มีการเพิ่มประสิทธิภาพของการสันดาปกลูโคสอย่างมาก ทำให้กลูโคสถูกเปลี่ยนเป็น pyruvate และเข้าสู่ tricarboxylic acid cycle มากขึ้น ในขณะเดียวกันทำให้ระดับ lactate และความเข้มข้นกรดในเลือดลดลง ผลเหล่านี้จึงทำให้กล้ามเนื้อหัวใจยังทำงานต่อไปได้แม้ว่าหัวใจจะอยู่ในภาวะขาดเลือดก็ตาม ผลการศึกษาวิจัยในการใช้ยานี้ในการรักษาโรคหัวใจขาดเลือดหรืออาการเจ็บหน้าอกค่อนข้างน่าพอใจ

ปัจจุบันมีจำนวนผู้สูงอายุเพิ่มมากขึ้นอย่างรวดเร็วทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย เนื่องจากอายุขัยโดยเฉลี่ยของคนสูงขึ้นทุกปีโดยเฉพาะสตรีซึ่งมีอายุขัยเฉลี่ยสูงกว่าผู้ชาย โรคหรือภาวะผิดปกติประการหนึ่งที่เกิดขึ้นพร้อมกับอายุที่เพิ่มขึ้นในสตรีคือกระดูกพรุนหรือคุณภาพของกระดูกลดลง ซึ่งส่งผลให้เกิดกระดูกหักที่สะโพก เข่า ข้อมือ เป็นต้น สาเหตุที่ทำให้กระดูกพรุนและกระดูกหักในสตรีคือการขาดฮอร์โมน estrogen จากรังไข่หยุดทำงาน เนื่องจากมูลค่าในตลาดสำหรับโรคกระดูกพรุนใหญ่มาก จึงมีบริษัทมากมายที่พยายามพัฒนายาเพื่อรักษาโรคดังกล่าว แต่ปัญหาที่สำคัญคือ ยาที่ลดการสลายกระดูกได้บ้างกลุ่มสามารถยับยั้ง bone remodeling ซึ่งเป็นกระบวนการปรับแต่งกระดูก และการก่อ bone modeling เป็นเวลานานจะทำให้เกิดรอยร้าวขนาดเล็กและลดความยืดหยุ่นของกระดูก และยาเหล่านี้ยังอาจลดการสร้างกระดูกได้ในเวลาเดียวกัน ซึ่งเหตุผลเหล่านี้ก็เป็นสาเหตุให้กระดูกหักได้ง่ายขึ้นเช่นกัน ส่วนยาเพิ่มการสร้างกระดูกได้ดีมาก เช่น parathyroid 1-34 จะเพิ่ม bone remodeling และมีรายงานว่าทำให้เกิด osteosarcoma ในหนูขาว แม้ว่าจะไม่รายงานว่าทำให้เกิดมะเร็งชนิดนี้ในลิงหรือคน ข้อเสียสำคัญของ parathyroid 1-34 อีกประการหนึ่งคือยานี้ต้องให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุกวัน ซึ่งอาจไม่สะดวกสำหรับสตรีส่วนใหญ่ Strontium เป็นสารที่พบน้อยในธรรมชาติรวมทั้งในร่างกายมนุษย์ และมีรายงานเมื่อเกือบศตวรรษที่แล้วว่ามีฤทธิ์ต่อการสร้างและการสลายกระดูก แต่มีความสนใจในแร่ธาตุนี้นั้นในการรักษาโรคทางกระดูกค่อนข้างจะประปราย จนกระทั่งเมื่อเกือบ 2 ทศวรรษที่ผ่านมา

มา จึงมีความสนใจ strontium อีกครั้งหนึ่งอย่างจริง และนำมาสู่การพัฒนาเป็นยาในรูปของ strontium ranelate (SR) ซึ่งฤทธิ์ทั้งลดการสลายกระดูกและเพิ่มการสร้างกระดูก จึงทำให้ความหนาแน่นและคุณภาพของกระดูกดีขึ้น ทำให้สามารถลดการหักของกระดูกได้ดี

ในอดีต เกสัชศาสตร์และเศรษฐศาสตร์เป็นศาสตร์ที่แยกออกจากกันเกือบจะสิ้นเชิง แต่เมื่อไม่นานมานี้ มีการผสมผสานและบูรณาการศาสตร์ทั้งสองนี้เข้าด้วยกัน เนื่องจากค่าใช้จ่ายทั้งด้านยาและการรักษาพยาบาลเพิ่มขึ้นอย่างมาก แต่คุณภาพและประสิทธิภาพในการรักษาพยาบาลมิได้เพิ่มขึ้นในสัดส่วนที่เหมาะสมทั้งที่มีความก้าวหน้าทางวิทยาการในด้านใหม่และด้านลึกอย่างก้าวกระโดด ภายใต้ทรัพยากรที่จำกัด เกสัชเศรษฐศาสตร์หรือ pharmacoeconomics จึงมีบทบาทสำคัญที่จะนำมาใช้เป็นยุทธศาสตร์และแนวทางในการบริหารจัดการงบประมาณในด้านสาธารณสุข โดยเฉพาะในด้านยาให้คุ้มค่าคุ้มทุนและเกิดประสิทธิผลต่อการรักษาโรคสูงสุด เช่น การคัดเลือกยาเข้าอยู่ในบัญชียาของโรงพยาบาล การผลิตยาใช้เองในโรงพยาบาล การรับผิดชอบโดยตรงหรือมีส่วนร่วมในงานที่เกิดรายได้ (การตรวจวัดระดับยาในเลือด) หรืองานที่ลดภาระด้านค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาล (การลดหรือป้องกันอันตรายจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา) เกสัชกรจึงต้องทำความเข้าใจในหลักการของเกสัชเศรษฐศาสตร์ที่เป็นความรู้ใหม่สำหรับเกสัชกรทั้งหลาย เพื่อให้งานที่เกสัชกรรับผิดชอบเกิดประสิทธิผลสูงสุดโดยใช้งบประมาณต่ำที่สุด และได้รับการยอมรับชอบบุคลากรทางการแพทย์และจากสังคมอย่างแท้จริง

รศ. ดร. ชัยชาญ แสงดี

ภาควิชาเภสัชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

“Clinical Pharmacology for Hospital Pharmacist

Hyat Regency Hua Hin

20 May 2006

08:00 AM – 17:00 PM

Chairperson and Moderator: Assoc.Prof. Dr. Chaichan Sangdee Ph.D.

Saturday 20 May 2006 (Hyat Regency Hua Hin) Scientific Meeting

08:00 – 08:30

Registration

08:30 – 09:30 “ACEI – ARBs : Update clinical pharmacology for hospital pharmacists”

(1 hour)

Asst. Prof.. Dr. Suppanimit Teekachunhatean M.D.,Ph.D.

Clinical Pharmacology Unit, Department of Pharmacology

Faculty of Medicine, Chiang Mai University

09:30 – 10:30 “Trimetazidine :the established 3-KAT inhibitor for treatment of I H D ”

(1 hour)

Asst. Prof.. Dr. Suppanimit Teekachunhatean M.D.,Ph.D.

Clinical Pharmacology Unit, Department of Pharmacology

Faculty of Medicine, Chiang Mai University

10:30 -11:00

Questions and Answers

11:00 – 11:20

Tea / Coffee break

11:20 – 12:00 “The New Therapeutic Breakthrough in Management of Osteoporosis”

(1 hour)

Asst. Prof.. Dr. Chatlert Pongchaiyakul M.D.

Endocrinology Unit,Department Internal Medicine

Faculty of Medicine, Khonkaen University

12:00 -12:20

Questions and Answers

12:20 – 13:00

Lunch

13:30 - 14:30

“Pharmacoeconomics for Hospital Pharmacists”

(1 hour)

Asst.Prof. Dr. Nusaraporn Kessomboon Ph.D.

Faculty of Pharmaceutical Science, Khonkaen University

14:30 -14:50

Questions and Answers

14:50 – 15:50 “The Hepatic Cytochromes P450 Drug Metabolism System & Drug Interaction with relevance Pharmacogenomics for Hospital Pharmacists”

(1 hour)

Assoc.Prof. Wichitra Tassaneeyakul Ph.D.

Faculty of Medicine, Khonkaem University

15:50 -16 :00

Questions and Answers

16:00-17:00

Continuing Pharmaceutical Education (CPE) Testing

(1 hour)

ACEIs vs ARBs: An Updated Pharmacology for Hospital Pharmacists

Supanimit Teekachunhatean

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University,
Chiang Mai 50200, Thailand*

Abstract

Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin receptor blockers (ARBs) are the well-known inhibitors of renin-angiotensin system (RAS). ACEIs inhibit the ACE that hydrolyzes angiotensin I to angiotensin II and inactivate bradykinin, a potent vasodilator. The pharmacological effects of ACEIs result from both an inhibitory action on the RAS and a stimulating action on the kallikrein-kinin system. ARBs block the AT₁ receptors with high affinity and are generally over 10,000 fold more selective for AT₁ versus AT₂ receptors. ACEIs and ARBs have different effects on the RAS: prevention of angiotensin II formation by ACEIs reduces activation of both AT₁ and AT₂ receptors, whereas ARBs preferentially block AT₁ and leave AT₂ receptors unopposed. Chronic treatment of ARBs can cause a several-fold increase in plasma angiotensin II and AT₂ receptors are thus indirectly overstimulated by increasing angiotensin II. Activation of AT₂ is believed to induce several beneficial effects opposite to AT₁ activation including vasodilatation, antigrowth and antihypertrophic effects. Nonetheless, several lines of recent evidence suggest that activation of AT₂ could lead to deleterious effects (such as cardiovascular hypertrophy and fibrosis, as well as increased plasma level of plasminogen activator inhibitor-1) that are parallel, rather than opposite to AT₁ stimulation. Furthermore, AT₂ receptor activation might exert an antiangiogenic effect that is associated with activation of the apoptotic reaction. Whether or not the pharmacological differences between these 2 classes of drugs can result in significant differences in therapeutic outcomes warrant further verification.

Key words: Angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEIs, angiotensin receptor blockers, ARBs, renin-angiotensin system

ACEIs vs ARBs: An updated pharmacology for hospital pharmacists

ผศ.ดร.นพ. ศุภนิมิต ที่มขุนทดเกียรติ

ภาควิชาเภสัชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM (RAS)^{1,2}

Renin เป็น glycoprotein ที่มี amino acid 340 ตัว มี juxtaglomerular cells ที่บุผนัง afferent arterioles ของ glomerulus ทำหน้าที่สังเคราะห์ เก็บสะสม และปลดปล่อยเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดแดงของไต (และเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดของร่างกายในที่สุด) Renin มีคุณสมบัติเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ตัดพันธะระหว่าง amino acid ลำดับที่ 10 และ 11 ของ angiotensinogen ซึ่งเป็น alpha 2-globulin ที่สังเคราะห์และหลั่งจากตับ มีผลทำให้ angiotensinogen ซึ่งมี amino acid 342 ตัว เปลี่ยนเป็น angiotensin I ซึ่งมี amino acid 10 ตัว จากนั้นจะมีการเปลี่ยน angiotensin I ให้เป็น angiotensin II ซึ่งมี amino acid 8 ตัว โดยอาศัย angiotensin converting enzyme (ACE) (รูปที่ 1)

Angiotensin Converting Enzyme (ACE)^{1,2}

เมื่อ renin เปลี่ยน angiotensinogen ให้เป็น angiotensin I แล้ว จากนั้นจะมีการเปลี่ยน angiotensin I ซึ่งมี amino acid 10 ตัวให้เป็น angiotensin II ซึ่งมี amino acid 8 ตัว โดยตัด amino acid 2 ตัวสุดท้ายออกด้วยเอนไซม์ที่ชื่อว่า ACE ซึ่งอาจมีชื่อเรียกต่างๆ กันไป เช่น kininase II หรือ dipeptidyl carboxypeptidase เป็นต้น (รูปที่ 1 และ 2) ACE เป็น metalloenzyme ที่มีอะตอมของสังกะสีเป็นองค์ประกอบในโมเลกุล เอนไซม์ชนิดนี้ของมนุษย์เป็น glycoprotein ที่มี amino acid 1278 ตัว และเป็นเอนไซม์ที่มีฤทธิ์ไม่จำเพาะโดยสามารถตัด amino acid 2 ตัวท้าย (dipeptide unit) ออกจากสารตั้งต้นที่มีลำดับการเรียงตัวของ amino acid ต่างๆ กัน แต่ ACE ไม่สามารถตัดพันธะระหว่าง amino acid ชนิด proline กับชนิดอื่น ดังนั้นจึงไม่มีผลทำลาย angiotensin II อย่างไรก็ตาม นอกจาก angiotensin I แล้ว ACE ยังมีผลสลาย bradykinin และ vasodilator peptides อื่นๆ ให้กลายเป็น inactive metabolites (รูปที่ 2)

การเปลี่ยน angiotensin I เป็น angiotensin II ในพลาสมาเกิดขึ้นค่อนข้างช้า แต่การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวในร่างกาย (*in vivo*) นั้นเกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็ว ทั้งนี้ อธิบายว่าเป็นผลมาจากมี ACE ซึ่งจับอยู่กับเยื่อหุ้ม endothelial cells ที่กระจายอยู่ในหลอดเลือดทั่วร่างกาย ดังนั้น อวัยวะที่มีหลอดเลือดและหลอดเลือดฝอยหนาแน่น (เช่น ปอด, สมอง, ไต, retina ฯลฯ) จึงมี

ACE ในปริมาณสูง สำหรับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ angiotensin II จะได้อธิบายโดยละเอียดในหัวข้อต่อไป

Tissue RAS²

แต่ดั้งเดิมเชื่อว่า renin ที่ปลดปล่อยจากไตสู่กระแสเลือดมีผลเปลี่ยน angiotensinogen ในเลือดที่สร้างจากตับให้เป็น angiotensin I จากนั้น angiotensin I ในเลือดก็จะถูก ACE ในเลือดและที่ endothelial cell ของปอดเปลี่ยนให้เป็น angiotensin II ต่อมา angiotensin II จึงไหลเวียนตามกระแสเลือดเพื่อไปสู่อวัยวะเป้าหมาย แล้วก่อให้เกิดผลทางสรีรวิทยาขึ้น แต่ปัจจุบันพบว่าร่างกายยังมี tissue RAS ที่ก่อให้เกิดผลต่อเนื้อเยื่อต่างๆ ได้โดยตรง ซึ่งสามารถแบ่งออกเป็น 2 ระบบย่อยดังนี้

1. Extrinsic, Tissue RAS

เนื่องจากผนังหลอดเลือดมีความสามารถในการเก็บกัก (sequestered) renin ในกระแสเลือดไว้ได้ ประกอบกับมี ACE ที่อยู่บริเวณผิวด้านในรูกลวง (luminal face) ของ endothelial cell ของหลอดเลือดทั่วร่างกาย ทำให้บริเวณผนังหลอดเลือดนี้เป็นแหล่งที่สามารถเปลี่ยน angiotensinogen ไปเป็น angiotensin I และ II ตามลำดับ จากนั้น angiotensin II จึงก่อให้เกิดผลทางเภสัชวิทยาต่อเนื้อเยื่อบริเวณนั้น

2. Intrinsic, Tissue RAS

สมอง, ต่อมใต้สมอง, หลอดเลือด, หัวใจ, ไต และต่อมหมวกไต เป็นเนื้อเยื่อที่มี gene expression และมีการสร้าง mRNA ของ renin, angiotensinogen และ/หรือ ACE นอกจากนี้เซลล์ที่เพาะเลี้ยงจากเนื้อเยื่อเหล่านี้ก็สามารถสร้าง renin, angiotensinogen, ACE และ/หรือ angiotensin I และ II ได้เช่นกัน ดังนั้นจึงเชื่อว่าน่าจะมี RAS ในเนื้อเยื่อซึ่งแยกเป็นเอกเทศและไม่เกี่ยวข้องกับ RAS ที่สัมพันธ์กับไตและตับ แม้ว่าการสร้าง renin และ angiotensins จากระบบนี้จะมีได้มีผลต่อระดับของสารเหล่านี้ในพลาสมามากนัก แต่เชื่อว่า angiotensin II จากระบบนี้น่าจะมีอิทธิพลต่อโครงสร้างและการทำงานของหลอดเลือด, หัวใจ และไต

Angiotension (AT) Receptors

การออกฤทธิ์ของ angiotensin II อาศัยการจับกับ AT receptors ที่อยู่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ชนิดย่อย (subtypes) ได้แก่ AT₁ และ AT₂ พบว่า AT₁ receptors มี affinity สูงต่อ losartan (รวมทั้งอนุพันธ์ของ biphenyl tetrazole) แต่มี affinity ต่ำต่อ PD 123177 (รวมทั้งอนุพันธ์ของ 1-benzylspinacine) และ CGP 42112A (peptide analog) ในขณะที่ AT₂ receptors มีคุณสมบัติตรงกันข้ามกับ AT₁ receptors^{1,2}

ในมนุษย์ AT₁ receptors พบในปริมาณที่ค่อนข้างแน่นอน (constantly expressed) ในหลายอวัยวะ เช่น หลอดเลือด, หัวใจ, ไต, ต่อมหมวกไต และตับ ในขณะที่ AT₂ receptors พบได้ในช่วงที่ยังเป็นทารกในครรภ์ (เชื่อว่ามีส่วนสัมพันธ์กับการสร้างหลอดเลือด) และปริมาณจะลดลง

อย่างรวดเร็วหลังจากคลอด อย่างไรก็ตาม ยังสามารถพบ AT₂ receptors ในภาวะปกติได้ในหลายอวัยวะ เช่น ต่อมหมวกไต, ไต, มดลูก, รังไข่, หัวใจ และบางบริเวณของสมอง แต่ receptors ชนิดนี้สามารถเพิ่มปริมาณได้เมื่อร่างกายหรืออวัยวะเกิดพยาธิสภาพที่สัมพันธ์กับ tissue remodeling หรือการอักเสบ เช่น hypertension, heart failure, post-myocardial infarction (post-MI), ischemia และ diabetes เป็นต้น เชื่อว่าการเพิ่มปริมาณของ AT₂ receptors สัมพันธ์กับ hormonal, cytokine และ metabolic factors หลายประการ⁴ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ angiotensin II ต่อ AT receptors ที่อยู่ในเนื้อเยื่อต่างๆ แสดงไว้ในตารางที่ 1 (ดูหัวข้อ “ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ angiotensin II” ประกอบ)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ Angiotensin II²

1. ฤทธิ์ต่อหลอดเลือด

Angiotensin II มีผลกระตุ้นโดยตรงต่อ AT₁ receptors ที่อยู่บริเวณเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดทำให้หลอดเลือดหดตัว โดยมีผลเด่นชัดต่อ precapillary arterioles มากกว่า postcapillary venules ผลดังกล่าวทำให้ total peripheral resistance (TPR) เพิ่มขึ้น และทำให้ความดันเลือดเพิ่มขึ้นได้อย่างรวดเร็ว (rapid pressor response) นอกจากนี้ angiotensin II ยังมีผล 1) เพิ่ม sympathetic outflow จากระบบประสาทส่วนกลาง 2) เพิ่มการหลั่ง norepinephrine จากปลายประสาท sympathetic 3) ยับยั้ง reuptake ของ norepinephrine ที่ปลายประสาท sympathetic และ 4) เพิ่มการตอบสนองของหลอดเลือดต่อ norepinephrine ซึ่งผลที่กล่าวมาข้างต้นล้วนแต่ส่งเสริมให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด

2. ฤทธิ์ต่อไต

2.1 ฤทธิ์เพิ่มการหลั่ง aldosterone จาก adrenal cortex

Angiotensin II มีผลกระตุ้น zona glomerulosa ของ adrenal cortex ให้สังเคราะห์และหลั่ง aldosterone เพิ่มขึ้น โดย aldosterone มีผลทำให้ท่อไตส่วน collecting tubules ดูดซึม Na⁺ กลับและขับ K⁺ กับ H⁺ มากขึ้น การดูดซึม Na⁺ กลับมีผลเพิ่มปริมาณน้ำในระบบไหลเวียนเลือดอย่างค่อยเป็นค่อยไป ทำให้ความดันเลือดเพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ (slow pressor response)

2.2 ฤทธิ์ต่อระบบไหลเวียนเลือดในไต

Angiotensin II มีผลเปลี่ยนแปลง glomerular filtration rate (GFR) ได้หลายรูปแบบเนื่องจากมีผลต่อส่วนต่างๆ ของ nephron แตกต่างกันไปดังนี้

- ทำให้ afferent arterioles หดตัว ส่งผลให้ intraglomerular pressure ลดลง มีผลลด GFR
- ทำให้ mesangial cells หดตัว ส่งผลให้พื้นที่ผิวของหลอดเลือดฝอยที่อยู่ใน glomerulus ซึ่งใช้ในการกรอง (filtration) ลดลง มีผลลด GFR
- ทำให้ efferent arterioles หดตัว ส่งผลให้ความดันเลือดใน glomerulus เพิ่มขึ้น มีผลเพิ่ม GFR

ในภาวะปกติ angiotensin II มีผลทำให้ GFR ลดลงเล็กน้อย แต่ในภาวะที่มีเลือดเข้าไปเลี้ยงไตได้น้อย ผลต่อ efferent arterioles จะเด่นชัดขึ้น ทำให้มีผลเพิ่ม GFR ดังนั้นการใช้ยาที่มีผลยับยั้ง RAS กับผู้ป่วย bilateral renal artery stenosis หรือผู้ป่วยที่มีไตข้างเดียวร่วมกับมี renal artery stenosis ของไตข้างนั้น จึงอาจทำให้ GFR ลดลงจนเกิด acute renal failure ได้

3. ฤทธิ์ต่อการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของหัวใจและหลอดเลือด

ปัจจุบันเชื่อว่า angiotensin II มีผลต่อโครงสร้างของหัวใจและหลอดเลือดโดยทำให้ระบบหัวใจและหลอดเลือดเกิดการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพได้หลายประการ เช่น

1. หัวใจเกิด concentric hypertrophy ซึ่งสัมพันธ์กับ hypertension
2. หัวใจเกิด eccentric hypertrophy และ cardiac fibrosis ซึ่งสัมพันธ์กับ congestive heart failure และ myocardial infarction (MI)
3. มีการเพิ่มของอัตราส่วนระหว่างผนัง (wall) และรูกลวง (lumen) ของหลอดเลือด ซึ่งสัมพันธ์กับ hypertension
4. ผนังในสุด (intimal surface) ของผนังหลอดเลือดเกิดการหนาตัว ซึ่งสัมพันธ์กับ atherosclerosis

ทั้งนี้ สามารถอธิบายกลไกที่ angiotensin II ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของหัวใจและหลอดเลือดได้ดังนี้

3.1 Nonhemodynamically mediated effects

Angiotensin II มีผลกระตุ้น migration, proliferation, hypertrophy และ/หรือความสามารถในการสังเคราะห์สารต่าง ๆ ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบในหลอดเลือด, เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ และ/หรือ fibroblasts โดยมีผลเหนี่ยวนำให้เซลล์มีการสังเคราะห์ proto-oncogenes บางชนิด ซึ่งนำไปสู่การสร้างโปรตีนที่มีผลเปลี่ยนแปลง gene expression ต่าง ๆ ที่สัมพันธ์กับการกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์ เช่น fibroblast growth factor, platelet derived growth factor และ transforming growth factor β นอกจากนี้ angiotensin II ยังมีผลเพิ่ม gene expression ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างโปรตีนที่อยู่ใน extracellular matrix เช่น collagen, fibronectin และ tenascin เป็นต้น

3.2 Hemodynamically mediated effects

นอกเหนือจากผลโดยตรงต่อเซลล์ดังได้กล่าวแล้ว การเพิ่ม cardiac preload (ซึ่งสัมพันธ์กับภาวะที่มีน้ำในระบบไหลเวียนเลือดมากขึ้นจากการดูดซึม Na^+ กลับสู่ร่างกาย) และการเพิ่ม afterload (การเพิ่ม TPR) ก็มีผลทำให้เกิด cardiac hypertrophy และ cardiac remodeling ได้ นอกจากนี้ hypertension ยังมีส่วนทำให้หลอดเลือดเกิด hypertrophy และ remodeling ได้เช่นเดียวกัน

นอกจากนี้ angiotensin II ยังอาจก่อให้เกิดผลเสียต่อร่างกายได้อีกหลายประการ เช่น เพิ่ม oxidative stress, ก่อให้เกิด endothelial dysfunction, เพิ่มระดับ plasminogen activator

inhibitor-1 (PAI-1), ส่งเสริมการเกิด thrombosis และเร่งการเกิด atherosclerosis เป็นต้น ซึ่งในบางประเด็นจะได้กล่าวถึงโดยละเอียดในหัวข้อถัดๆ ไป

INHIBITORS OF RAS

ยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของ RAS ที่จะกล่าวถึงในบทนี้ ประกอบไปด้วยยา 2 กลุ่ม ได้แก่ ACEIs และ ARBs

ACEIs¹

ACEIs คือยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ACE ยกตัวอย่างยาในกลุ่มนี้เช่น captopril, enalapril, perindopril, benazepril, quinapril, ramipril, spirapril, lisinopril, fosinopril เป็นต้น การยับยั้งเอนไซม์ ACE ของ ACEIs (รูปที่ 2) ทำให้ระดับ angiotensin II ในเลือดลดลง ส่งผลให้ arterioles และ venules ขยายตัว ลดการหลั่ง aldosterone จาก adrenal cortex นอกจากนี้ ACEIs ยังมีผลยับยั้งให้ bradykinin เปลี่ยนไปเป็น inactive metabolite ทำให้ระดับ bradykinin ในร่างกายเพิ่มขึ้น นำไปสู่การปลดปล่อย nitric oxide และ prostacyclin ซึ่งเป็น mediators ที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัว ยิ่งไปกว่านั้น ACEIs บางชนิด (เช่น perindopril, ramipril, quinapril, และ trandolapril) ยังสามารถกระจายตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อและมีผลยับยั้ง RAS ในเนื้อเยื่อได้ดีกว่า ACEIs ชนิดอื่น⁶

ARBs²

ARBs ที่นำมาใช้ประโยชน์ทางคลินิก เป็นยาที่จับกับ (กั้น) AT₁ receptors ด้วย affinity ที่สูง และมี selectivity ต่อ AT₁ มากกว่า AT₂ receptors ถึง 10,000 เท่า ARBs มี affinity ต่อ AT₁ receptors เรียงลำดับจากมากไปน้อย ดังนี้ cardesartan > irbesartan > telmisartan = valsartan = EXP 3174 (เป็น active metabolite ของ losartan) > losartan แม้ว่าการจับกันระหว่าง ARBs กับ AT₁ receptors เป็นแบบ competitive แต่ฤทธิ์ของ angiotensin II มักจะไม่สามารถเอาชนะ (insurmountable) ผลจากการกั้น AT₁ receptors ด้วย ARBs ได้ กล่าวคือ ใน experiment preparation ที่มี ARBs นั้น angiotensin II ไม่สามารถแสดง maximal response ได้เท่ากับภาวะที่ปราศจาก ARBs ไม่ว่าจะพยายามใช้ angiotensin II ในความเข้มข้นที่สูงเพียงใดก็ตาม ซึ่งการยับยั้งในลักษณะดังกล่าวเรียกว่า "insurmountable antagonism" จากการศึกษา ARB ที่มีใช้ในทางคลินิกพบว่า cardesartan มี insurmountable antagonism สูงที่สุด ส่วน irbesartan, eprosartan, telmisartan และ valsartan มีผลน้อยกว่า แต่ losartan ไม่มีผลนี้ ในขณะที่ active metabolite ของ losartan (EXP 3174) แสดงผลดังกล่าวได้บ้าง กลไกที่สัมพันธ์กับ insurmountable antagonism ของยาในกลุ่ม ARBs น่าจะเกิดจากการที่ยาจับกับ (กั้น) AT₁ receptors แล้วแยกตัวจาก receptors ได้ช้า (slow dissociation) หรืออาจเป็นผลจากการที่ยาเหนี่ยวนำให้ AT₁ receptors ถูกกลืนเข้าสู่ภายในเซลล์ (ARBs-induced receptor internalization) เป็นต้น แต่ไม่ว่า insurmountable antagonism จะเกิดจากกลไกใดก็ตาม ในทาง

ทฤษฎี ผลดังกล่าวน่าจะก่อเกิดประโยชน์โดยทำให้การกั้น receptors ยังคงเกิดได้อย่างต่อเนื่อง แม้ว่าระดับของ angiotensin II จะเพิ่มระดับขึ้น หรือแม้แต่ในช่วงที่ผู้ป่วยลิ้มรับประทานยาบางมื่อ อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ในทางทฤษฎีดังกล่าวจะส่งผลดีต่อการนำมาใช้ในทางเวชปฏิบัติหรือไม่นั้น ยังคงต้องพิจารณากันต่อไป

ARBs ยับยั้งฤทธิ์ของ angiotensin II ทั้งในหลอดทดลอง และในสัตว์ทดลอง (*in vitro* และ *in vivo*) ซึ่งฤทธิ์ดังกล่าวของ angiotensin II ได้แก่ ฤทธิ์ที่สัมพันธ์กับ (1) การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบรอบหลอดเลือด, (2) การเพิ่มความดันเลือดอย่างเฉียบพลัน, (3) การเพิ่มความดันเลือดอย่างช้า, (4) การกระหายน้ำ, (5) การหลั่ง vasopressin, (6) การหลั่ง aldosterone, (7) การหลั่ง catecholamines จากต่อมหมวกไต, (8) การเพิ่ม noradrenergic neurotransmission, (9) การเพิ่ม sympathetic tone, (10) การเปลี่ยนแปลงการทำหน้าที่ของไต, (11) การหนาตัวและเพิ่มจำนวนเซลล์ในระบบหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น

ความแตกต่างทางเภสัชวิทยาของ ARBs และ ACEIs^{2,7}

แม้ว่ายาทั้งสองกลุ่มมีผลยับยั้ง RAS แต่ ARBs ก็มีความแตกต่างจาก ACEIs หลายประการดังนี้

1. ARBs ยับยั้งการกระตุ้น AT₁ receptors ด้วยประสิทธิภาพที่สูงกว่า ACEIs

เนื่องจาก ACEIs ยับยั้งการสร้าง angiotensin II ที่สัมพันธ์กับการทำหน้าที่ของ ACE เท่านั้น แต่ไม่มีผลต่อการสร้างจาก pathways อื่นที่ไม่สัมพันธ์กับ ACE (non-ACE angiotensin II-generating pathways) ทำให้ angiotensin I ยังสามารถเปลี่ยนเป็น angiotensin II และมีผลกระตุ้น AT₁ receptors ได้ (แม้ในภาวะที่มี ACEIs) แต่เนื่องจาก ARBs มีผลกั้น AT₁ receptors โดยตรง ฤทธิ์ของ angiotensin II ต่อ AT₁ receptors จึงถูกยับยั้งได้ โดยไม่จำเป็นต้องคำนึงว่า angiotensin II ถูกสร้างจาก pathways ไດ

2. ARBs มีผลกระตุ้น AT₂ receptors ทางอ้อมเมื่อเทียบกับ ACEIs

ผลจากการกั้น AT₁ receptors ของ ARBs ทำให้ระดับ angiotensin II ในร่างกายเพิ่มขึ้นหลายเท่าตัว แต่เนื่องจาก AT₂ receptors ไม่ถูกกั้นด้วย ARBs ยากลุ่มนี้จึงมีผลทางอ้อมทำให้เกิดการกระตุ้น AT₂ receptors (ดูหัวข้อ "Angiotensin receptors" ประกอบ) การกั้น AT₁ receptors สัมพันธ์กับการต้านฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ของ angiotensin II (เช่น vasoconstriction, cellular proliferation, cardiac hypertrophy, myocardial fibrosis และลดการหลั่ง aldosterone เป็นต้น) ส่วนการที่ angiotensin II ยังสามารถจับกับ (กระตุ้น) AT₂ receptors เชื่อว่าน่าจะก่อให้เกิดผลดีหลายประการ เช่น vasodilatation, antiproliferative effects, ลด myocardial collagen synthesis เป็นต้น)

3. ACEIs มีผลเพิ่มระดับ ACE substrates ซึ่งรวมถึง bradykinin

ดังได้กล่าวมาแล้วว่า ACE เป็นเอนไซม์ที่ไม่จำเพาะ ซึ่งนอกจากจะทำหน้าที่เปลี่ยน angiotensin I ไปเป็น angiotensin II แล้ว ยังมีผลย่อยสลายสารในร่างกายอีกหลายชนิด (เช่น

bradykinin และ vasodilator peptides อื่น ๆ) ให้กลายเป็นเมแทบอลิท์ที่ไม่มีฤทธิ์ ดังนั้นการใช้ ACEIs จึงมีผลเพิ่มสารในร่างกายเหล่านี้ (ACE substrates) ในขณะที่ ARBs ไม่มีผลดังกล่าว

การที่ ACEIs ทำให้ระดับ bradykinin ในร่างกายเพิ่มขึ้น นำไปสู่การปลดปล่อย nitric oxide และ prostacyclin ซึ่งเป็น mediators ที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัว (เป็นผลดีที่เพิ่มเติมจากการยับยั้ง RAS ของ ACEIs) แต่ในขณะเดียวกัน ระดับ bradykinin ที่เพิ่มขึ้นนี้อาจก่อให้เกิดผลข้างเคียง เช่น อาการไอ หรือ angioedema (เป็นผลเสียของ ACEIs) ดังนั้นการที่ ARBs ไม่เพิ่มระดับ bradykinin ในร่างกาย จึงทำให้เกิดผลข้างเคียง เช่น อาการไอ และ angioedema น้อยกว่า ACEIs แต่ถึงกระนั้น ก็ขาดผลดีจากฤทธิ์ขยายหลอดเลือดของ bradykinin ด้วย อย่างไรก็ตาม ข้อด้อยดังกล่าวอาจทดแทนได้ด้วยการที่ยานี้ส่งผลทางอ้อมที่ทำให้เกิดการกระตุ้น AT₂ receptors ดังกล่าวแล้ว

อย่างไรก็ตาม ยังคงต้องรอการพิสูจน์และศึกษาต่อไปว่า ความแตกต่างเหล่านี้จะส่งผลต่อประสิทธิภาพในทางคลินิกของยาทั้งสองกลุ่มหรือไม่ อนึ่ง จากความแตกต่างที่กล่าวถึงข้างต้น อาจทำให้เข้าใจว่า ARBs น่าจะเป็นยาที่เหนือกว่า ACEIs เนื่องจากยับยั้ง RAS ได้สมบูรณ์กว่า และยังได้ประโยชน์หลายประการจากการกระตุ้น AT₂ receptors นอกจากนี้ยังทำให้เกิดอาการไอ (ที่สัมพันธ์กับการเพิ่มระดับ bradykinin) ได้น้อยกว่า อย่างไรก็ตาม หากพิจารณาอย่างถี่ถ้วนจะพบว่าข้อมูลบางประการที่บ่งชี้ว่า ARBs อาจมีได้เหนือกว่า ACEIs เสมอไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งในแง่ผลต่าง ๆ ซึ่งจะได้อธิบายโดยละเอียดต่อไป

หลักฐานทางเภสัชวิทยาที่แสดงว่า ARBs อาจมีได้เหนือกว่า ACEIs

1. ผลต่อการแก้ไขภาวะ endothelial dysfunction

โดยปกติ endothelial nitric oxide synthase (eNOS) ที่อยู่ใน vascular endothelial cells ทำหน้าที่สร้าง nitric oxide (NO) ทั้งนี้ NO มีหน้าที่สำคัญหลายประการคือ 1) ทำให้เกิด vasodilation, 2) ป้องกันการเกิด vascular inflammation, 3) ป้องกันการเกิด proliferation ของเซลล์ต่าง ๆ ที่อยู่ในหลอดเลือด รวมถึง vascular smooth muscle cells, และ 4) ป้องกันการเกิด thrombosis ทั้งนี้ ในกรณีที่หลอดเลือดมีระดับ NO ที่เพียงพอ และไม่ก่อให้เกิดความผิดปกติใด ๆ ของหลอดเลือด ถือว่ามี endothelial function ที่ปกติ แต่ในกรณีที่ระดับ angiotensin II ในเลือดหรือในเนื้อเยื่อ (หลอดเลือด) สูงขึ้น angiotensin II สามารถกระตุ้น AT₁ ที่อยู่บนบริเวณ cell membrane ของ endothelial cells และ vascular smooth muscle cells ผลดังกล่าวทำให้เกิดการกระตุ้น NADPH oxidase และทำให้เกิดการสร้าง superoxide (O₂⁻) เพิ่มขึ้น ซึ่ง O₂⁻ สามารถรวมตัวกับ NO เป็น peroxynitrite (ONOO⁻) ทำให้ NO มีปริมาณลดลง และไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ตามปกติ ทำให้เกิดภาวะที่เรียกว่า “endothelial dysfunction”⁸

การให้ ACEIs มีผลลดระดับ angiotensin II ทำให้ผลเสียดังกล่าวเกิดได้น้อยลง นอกจากนี้ระดับ bradykinin ที่เพิ่มขึ้น (จากการยับยั้ง ACE) ยังมีผลกระตุ้นการทำงานของ eNOS ทำให้ระดับ NO เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ endothelial function กลับคืนสู่ภาวะปกติได้มากขึ้น

จากการศึกษาฤทธิ์ของยาลดความดันเลือดชนิดต่างๆ (เช่น perindopril, telmisartan, amlodipine และ atenolol) ต่อการแก้ไขภาวะ endothelial dysfunction ในผู้ป่วย hypertension โดยประเมินจาก flow-mediated dilatation (FMD) ของ brachial artery (BA)⁹ วิธีนี้อาศัยการวัดหลอดเลือดที่อยู่เหนือต่อรอยพับข้อศอกไว้ระยะหนึ่ง หลังจากนั้นคลายการรัดและปล่อยให้เลือดไหลเข้าสู่ BA เพิ่มขึ้น แรงกระทำ (shear stress) ของกระแสเลือดจะกระตุ้นการทำงานของ eNOS ทำให้ endothelial cell ผลิตปล่อย NO⁺ เพิ่มขึ้น ส่งผลให้หลอดเลือดขยายตัวตามมา วิธีการนี้จึงใช้ประเมิน endothelial function ได้ จากการศึกษพบว่า ผู้ป่วย hypertension มี FMD ที่ต่ำกว่าคนปกติ แต่การให้ยาชนิดต่างๆ มีผลปรับ FMD ได้แตกต่างกัน ทั้งนี้ ACEI perindopril มีผลเพิ่ม FMD (แก้ไข endothelial dysfunction) ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับค่าก่อนการรักษา และเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาชนิดอื่นรวมทั้ง ARB telmisartan อย่างไรก็ตาม ในที่นี้ไม่ได้หมายความว่า ARBs มิได้มีผลต่อ endothelial dysfunction โดยสิ้นเชิง ทั้งนี้มีผลการศึกษาอื่นที่แสดงว่า การใช้ ARB candesartan มีผลลดระดับ plasma endothelin-1 (ซึ่งเป็น vasoconstrictor ที่ใช้บ่งชี้ภาวะ endothelial dysfunction) ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น ข้อมูลดังกล่าวอาจนำมาใช้สนับสนุนว่า ARBs ก็อาจมีผลปรับสมดุลของ endothelial function ได้¹⁰ เพียงแต่การศึกษาที่ใช้ FMD ดังกล่าวแสดงว่า ARB telmisartan ให้ผลด้อยกว่า ACEI perindopril

2. ผลต่อ cardiovascular remodeling

จากการศึกษาผลของ ACEI perindopril (4-8 mg/วัน) เทียบกับ atenolol (50-100 mg/วัน) ในผู้ป่วย essential hypertension ที่ได้รับการรักษานาน 1 ปี¹¹ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ perindopril มี left ventricular (LV) mass ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบมีนัยสำคัญดังกล่าวในกลุ่มที่ได้รับ atenolol สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ในการลด LV mass ของ ACEIs นั้น เกิดจากระดับ angiotensin II ที่ลดลง ทำให้เกิดการกระตุ้น AT₁ receptors ลดลงเป็นผลให้ intracellular calcium ลดลง และเกิดการกระตุ้น nuclear factors ต่างๆ (เช่น nuclear factor AT3, NFAT3) น้อยลง¹² ผลดังกล่าวทำให้เกิด expression ของ hypertrophic response gene ลดลง นอกจากนี้ การกระตุ้น bradykinin-NO pathway จากการให้ ACEIs ก็มี ส่วนที่ทำให้ LV mass ลดลงเช่นกัน¹³

ในทำนองเดียวกัน the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study¹⁴ ซึ่งศึกษาผลของ ARB losartan เทียบกับ atenolol ในผู้ป่วย essential hypertension ที่มี LV hypertrophy ร่วมด้วย พบว่า losartan มีผลลด LV mass อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ atenolol ซึ่งกลไกดังกล่าวสัมพันธ์กับการกั้น AT₁ receptors และการกระตุ้น AT₂ receptors ทั้งนี้การกระตุ้น AT₂ receptors ทำให้เกิด dephosphorylation ต่อสารสำคัญบางชนิดที่เกี่ยวข้องกับการเกิด remodeling เช่น mitogen activated protein (MAP) kinase เป็นต้น⁵

อย่างไรก็ตาม แต่เดิมเคยเชื่อกันว่าการกระตุ้น AT₂ receptors นั้นสัมพันธ์กับฤทธิ์ antiproliferation (หรือ reverse remodeling) ดังกล่าวแล้ว แต่ปัจจุบันมีการเสนอสมมุติฐานว่าการกระตุ้น AT₂ receptors ยังอาจทำให้เกิดการกระตุ้น signaling pathways อื่น ๆ เช่น NFAT-3 หรือ AT₂/NF-KB ซึ่งอาจมีส่วนสัมพันธ์กับฤทธิ์ที่ทำให้เกิด cardiovascular hypertrophy และ fibrosis¹⁵ ทั้งนี้ปัจจุบันมีหลายการศึกษาในสัตว์ทดลองที่สนับสนุนว่า การกระตุ้น AT₂ receptors อาจส่งผลเสียเชิงโครงสร้างต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด⁴

3. ผลต่อระดับ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) ในพลาสมา

PAI-1 เป็นสารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง tissue plasminogen activator (t-PA) ระดับ PAI-1 ที่เพิ่มขึ้นจึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด thrombosis ได้ ทั้งนี้มีการศึกษาในผู้ป่วย essential hypertension ที่มี insulin resistance และอยู่ระหว่างการใช้ hydrochlorothiazide¹⁶ ที่แสดงว่าการให้ ACEI ในระยะยาว (6 เดือน) ทำให้ระดับ PAI-1 ในพลาสมาลดลง ในขณะที่ ARB ทำให้ระดับ PAI-1 เพิ่มขึ้น เชื่อว่ากลไกการยับยั้งการสร้าง PAI-1 ของ ACEIs เกิดจากการที่ยากระตุ้น bradykinin-NO pathway ส่วนกลไกการเพิ่มระดับ PAI-1 ของ ARBs น่าจะเป็นผลมาจากการที่ยากลุ่มนี้ทำให้ระดับ angiotensin II เพิ่มขึ้น ซึ่งต่อมา angiotensin II จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น angiotensin IV ที่มีฤทธิ์กระตุ้น AT₄ receptors ของ endothelium ทำให้มีการสร้าง PAI-1 จาก endothelium เพิ่มขึ้น

4. ผลต่อ neovascularization ในเนื้อเยื่อที่ขาดเลือด

จากการศึกษาโดยการผูกหลอดเลือดขาหลังของหนูทดลอง (surgically induced hindlimb ischemia) เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าหนูกลุ่มที่ได้รับ ACEI perindopril มี neovascularization มากกว่าหนูกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่การให้ perindopril ในหนูที่ไม่มี bradykinin₂ (B₂) receptors (B₂-knockout mice) ไม่พบความแตกต่างจากหนูกลุ่มควบคุมแต่อย่างใด ผลการศึกษาดังกล่าวแสดงว่า bradykinin ที่เพิ่มขึ้นจากการใช้ ACEIs มีบทบาทสำคัญในการเพิ่ม neovascularization ในเนื้อเยื่อที่ขาดเลือด โดยผ่านการกระตุ้น B₂ receptors¹⁷

ในทางตรงกันข้าม การทำ surgically induced hindlimb ischemia ในหนูทดลอง พบว่าหนูกลุ่มที่ไม่มี AT₂ receptors เกิด neovascularization ได้มากกว่าหนูกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แสดงว่า AT₂ receptors น่าจะมีส่วนสำคัญในการยับยั้ง neovascularization^{4,18} ทั้งนี้มีการศึกษาที่สนับสนุนว่าการกระตุ้น AT₂ receptors เพิ่ม apoptosis ของหลอดเลือดที่พยายามแตกแขนงมาหล่อเลี้ยงเนื้อเยื่อที่ขาดเลือด ดังนั้นอาจอนุมานได้ว่าการใช้ ARBs ซึ่งมีผลกระตุ้น AT₂ receptors ทางอ้อม อาจมีผลลด neovascularization ดังกล่าวได้

บทสรุป

ที่ผ่านมาอาจเคยเชื่อกันว่า “ARBs คือ ACEIs ที่ไม่ก่อให้เกิดอาการไอ และสามารถไธแทน ACEIs ได้ทุกกรณี” แต่การปราศจากอาการไย่อมบ่งชี้ว่า ARBs ไม่มีส่วนเพิ่มระดับ bradykinin ในร่างกาย ซึ่งปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่า bradykinin ก่อให้เกิดผลดีต่อระบบหัวใจ

และหลอดเลือดได้หลายประการ ดังนั้นหากต้องการผลดีจาก bradykinin แพทย์น่าจะเริ่มให้การ รักษาด้วย ACEIs ก่อน แล้วค่อยติดตามผลว่าผู้ป่วยมีหรือทนต่ออาการไอได้หรือไม่ ทั้งนี้ไม่ แนะนำให้ข้ามขั้นตอนไปใช้ ARBs ตั้งแต่ต้น แต่อาจสงวน ARBs ไว้ใช้เฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่ สามารถทน ACEIs ได้¹⁹ นอกจากนี้การศึกษาทางเภสัชวิทยาข้างต้นยังแสดงว่า ARBs อาจมิได้ เหนือกว่า ACEIs โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในแง่การแก้ไขภาวะ endothelial dysfunction, การลด cardiovascular remodeling, การลดระดับ PAI-1 ในพลาสมา, และการเพิ่ม neovascularization ในเนื้อเยื่อที่ขาดเลือด อนึ่ง เมื่อไม่นานมานี้เริ่มเกิดความคลางแคลงว่าการใช้ ARBs ในเวชปฏิบัติ อาจเพิ่มอุบัติการณ์ของ MI²⁰ อย่างไรก็ตาม แม้ว่าเมื่อไม่นานมานี้ได้มีการนำเสนอ meta-analysis 2 การศึกษา^{21,22} ซึ่งแสดงว่า ARBs ไม่ได้เพิ่มอุบัติการณ์ของ MI แต่ก็อาจมิได้เหนือกว่ายาหลอก ในการลดอุบัติการณ์ของ MI ทั้งนี้ผลดังกล่าวแตกต่างจากการใช้ ACEIs เนื่องจากปัจจุบันเป็นที่ ยอมรับกันว่า ACEIs มีผลป้องกันการตายและ MI ได้อย่างชัดเจน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในผู้ป่วยที่ มีปัจจัยเสี่ยงสูง (เช่น heart failure, post-MI, diabetes และ hypertension)¹⁹ โดยสรุป ทั้ง หลักฐานทางเภสัชวิทยาและหลักฐานจากการศึกษาทางคลินิกต่างสนับสนุนว่า ARBs อาจมิได้ เหนือกว่าแต่กลับมีข้อด้อยบางประการเมื่อเทียบกับ ACEIs อนึ่ง ข้อสรุปที่แน่นอนเกี่ยวกับผลดี และผลเสียจากการใช้ยาทั้งสองกลุ่มนี้ จำเป็นต้องรอผลการศึกษาจาก ONTARGET และ TRANSCEND trials²³ ซึ่งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบผลของ ramipril, telmisartan และการใช้ยา ทั้งสองชนิดร่วมกันในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (ซึ่งได้แก่ ผู้ป่วย coronary artery disease, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease หรือ diabetes ที่มี end-organ damage) ทั้งนี้คาดว่าจะการศึกษาจะเสร็จสิ้นและสามารถรายงานผลอย่างเป็นทางการได้ในราวปี ค.ศ. 2007-2008

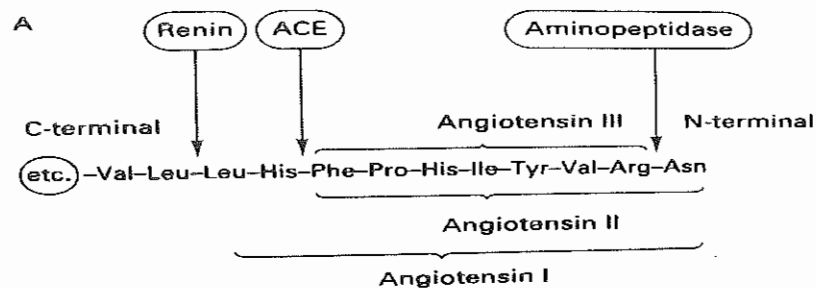
เอกสารอ้างอิง

1. Benowitz NL. Antihypertensive agents. In: Katzung BG, editor. Basic & clinical pharmacology. 8th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2001. p.155-80.
2. Jackson EK. Renin and angiotensin. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2001. p.809-42.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. The circulation. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, editors. Pharmacology. 3rd ed. London: Churchill Livingstone; 1995. p.301-22.
4. Levy BI. Can angiotensin II type 2 receptors have deleterious effects in cardiovascular disease? Implications for therapeutic blockade of the renin-angiotensin system. *Circulation* 2004;109(1):8-13.
5. Siragy HM. The role of the AT2 receptor in hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13:62-7.
6. Higgins JP. Can Angiotensin-converting enzyme inhibitors reverse atherosclerosis? *South Med J* 2003; 96 (6): 569-79.
7. Weber MA. The angiotensin II receptor blockers: opportunities across the spectrum of cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med* 2002;3(4):183-91.
8. Weiss D, Sorescu D, Taylor WR. Angiotensin II and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2001;87:25-32.
9. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, Kardasz I, Huang Y, Taddei S, Salvetti A. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003;41(6):1281-6.
10. Ghiadoni L, Virdis A, Magagna A, Taddei S, Salvetti A. Effect of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2000;35:501-6.
11. Buus NH, Bottcher M, Jorgensen CG, Christensen KL, Thygesen K, Nielsen TT, Mulvany MJ. Myocardial perfusion during long-term angiotensin-converting enzyme inhibition or beta-blockade in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2004;44(4):465-70.
12. Molkentin JD, Lu JR, Antos CL, Markham B, Richardson J, Robbins J, Grant SR, Olson EN. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. *Cell* 1998;93(2):215-28.
13. Ishigai Y, Mori T, Ikeda T, Fukuzawa A, Shibano T. Role of bradykinin-NO pathway in prevention of cardiac hypertrophy by ACE inhibitor in rat cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1997;273:2659-63.
14. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Opas S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
15. Sadoshima J. Cytokine actions of angiotensin II. *Circ Res* 2000;86(12):1187-9.
16. Brown NJ, Kumar S, Painter CA, Vaughan DE. ACE inhibition versus angiotensin type 1 receptor antagonism: differential effects on PAI-1 over time. *Hypertension*. 2002;40(6):859-65.

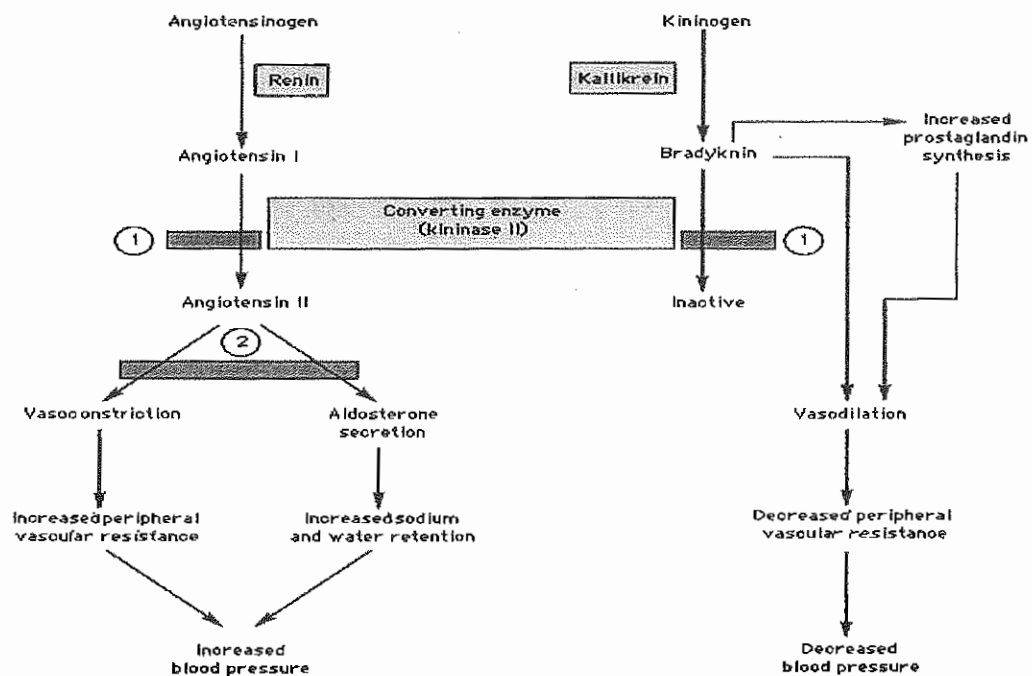
17. Silvestre JS, Bergaya S, Tamarat R, Duriez M, Boulanger CM, Levy BI. Proangiogenic effect of angiotensin-converting enzyme inhibition is mediated by the bradykinin B(2) receptor pathway. *Circ Res* 2001;89(8):678-83.
18. Silvestre JS, Tamarat R, Senbonmatsu T, Icchiki T, Ebrahimian T, Iglarz M, Besnard S, Duriez M, Inagami T, Levy BI. Antiangiogenic effect of angiotensin II type 2 receptor in ischemia-induced angiogenesis in mice hindlimb. *Circ Res* 2002;90(10):1072-9.
19. Epstein BJ, Gums JG. Angiotensin receptor blockers versus ACE inhibitors: prevention of death and myocardial infarction in high-risk populations. *Ann Pharmacother* 2005;39(3):470-80.
20. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004;329(7477):1248-9.
21. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Reboldi GP. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J*; 2005; 26 (22):2381-6.
22. McDonald MA, Simpson SH, Ezekowitz JA, Gyenes G, Tsuyuki RT. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review. *BMJ* 2005;331(7521):873.
23. The ONTARGET/TRANSCEND investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial/telmisartan randomized assessment study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004;148:52-61.

ตารางที่ 1 AT receptors ในเนื้อเยื่อ และผลของการกระตุ้นด้วย angiotensin II [ดัดแปลงจาก Siragy M.^{5]}

เนื้อเยื่อ	Receptor subtype	ผลจากการกระตุ้น
หลอดเลือด	AT ₁	☐ กล้ามเนื้อเรียบหดตัว ☐ Intimal hyperplasia ☐ Angiogenesis
	AT ₂	☐ กล้ามเนื้อเรียบขยายตัว (ผ่าน bradykinin และ nitric oxide) ☐ ยับยั้ง hyperplasia และ angiogenesis
กล้ามเนื้อหัวใจ	AT ₁	☐ Cardiac hypertrophy ☐ เพิ่มการสังเคราะห์ collagen (สัมพันธ์กับ myocardial fibrosis)
	AT ₂	☐ Antihypertrophic effects
ไต	AT ₁	☐ เพิ่ม efferent arteriolar constriction และ glomerular filtration
ต่อมหมวกไต	AT ₁	☐ เพิ่มการหลั่ง aldosterone จาก cortex ☐ เพิ่มการหลั่ง catecholamines จาก medulla
สมองและต่อมใต้สมอง	AT ₁	☐ เพิ่มการหลั่ง antidiuretic hormone ☐ เพิ่มความกระหายและการดื่มน้ำ



รูปที่ 1 การเปลี่ยน angiotensinogen ไปเป็น angiotensin I โดยใช้ renin และการเปลี่ยน angiotensin I ไปเป็น angiotensin II โดยใช้ angiotensin converting enzyme (ACE) [ดัดแปลงจาก Rang HP, Dale MM, Ritter JM.^{3]}



รูปที่ 2 การทำงานของ angiotensin converting enzyme (ACE) ที่เกี่ยวข้องกับ RAS และการเปลี่ยน bradykinin ให้เป็น inactive metabolite โดยที่ ① แสดงตำแหน่งของการยับยั้ง ACE ส่วน ② แสดงตำแหน่งของการยับยั้ง angiotensin II receptor [คัดลอกจาก Benowitz NL.¹]

Trimetazidine: The established 3-KAT inhibitor for the treatment of ischemic heart disease

Supanimit Teekachunhatean

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University,
Chiang Mai 50200, Thailand*

Abstract

The modes of action of most prophylactic antianginal agents involve hemodynamic changes, such as reduction in systemic vascular resistance, coronary vasodilatation, or negative inotropism, thus improving the imbalance in myocardial oxygen supply and demand. Nonetheless, these changes often lead to unacceptable side effects of hypotension, bradycardia, and organ hypoperfusion. Recently, it has become apparent that certain antianginal treatments exert a primarily metabolic action and have little or no effect on hemodynamics. They generally do not adversely affect blood pressure, pulse rate, or left ventricular systolic function, offering a significant advantage in patients in whom conventional agents may induce symptomatic hypotension, inappropriate bradycardia, or worsening heart failure. Trimetazidine is a metabolic modulator without any negative inotropic or vasodilatory properties. The molecular mechanism of action of trimetazidine remains unclear. Recently, It has been proposed that trimetazidine inhibits fatty acid oxidation secondary to an inhibition of long-chain 3-ketoacyl CoA thiolase (3-KAT), resulting in an increase in glucose oxidation. This results in an improved coupling of glycolysis with glucose oxidation, which has previously been shown to protect the ischemic heart. As a result, switching energy substrate preference from fatty acid oxidation to glucose oxidation may explain the antianginal properties of trimetazidine. This strategy has been demonstrated to be effective in experimental as well as clinical settings.

Key words: trimetazidine, antianginal agents, metabolic modulator, long-chain 3-ketoacyl CoA thiolase

Trimetazidine: The established 3-KAT inhibitor for the treatment of ischemic heart disease

ผศ.ดร.นพ. ศุภนิมิต ทิมขุนทดเกียรติ

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทนำ

ในระยะเวลามากกว่า 25 ปีที่ผ่านมา การรักษา ischemic heart disease (IHD) มีความก้าวหน้าอย่างมาก ทั้งนี้มีวิธีการต่างๆ เช่น การรักษาด้วยยา รวมถึงการทำ coronary revascularization (หมายถึง coronary artery bypass grafting, CABG หรือ percutaneous coronary intervention, PCI) ซึ่งการรักษาเหล่านี้ล้วนมีผลบรรเทาอาการและทำให้การพยากรณ์โรคดีขึ้น¹ อย่างไรก็ตาม พบว่าอาจมีผู้ป่วย IHD มากถึงร้อยละ 26 ซึ่งยังคงมี ischemic symptoms แม้ว่าจะได้ผ่านการทำ revascularization และได้รับการรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่แล้วก็ตาม²

Ischemic symptoms เช่น อาการเจ็บอกแบบ angina เกิดขึ้นจากความไม่สมดุลระหว่างปริมาณออกซิเจนที่ได้รับ (oxygen supply) กับความต้องการออกซิเจน (oxygen requirement) ของกล้ามเนื้อหัวใจ การรักษาด้วยวิธี revascularization มีจุดประสงค์เพื่อเพิ่มปริมาณเลือด (ออกซิเจน) ไปสู่กล้ามเนื้อหัวใจที่ขาดเลือด ในขณะที่การรักษาด้วยยาส่วนใหญ่ (ยกตัวอย่างเช่น ยากลุ่ม organic nitrates, beta-blockers และ calcium channel blockers) มุ่งเน้นลดความต้องการออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจโดยลด cardiac workload เป็นหลัก ทั้งนี้กลไกการออกฤทธิ์ของยาเหล่านี้อาจสัมพันธ์กับการลด preload, ลด afterload และ/หรือลดความแรงในการบีบตัวของหัวใจ อย่างไรก็ตาม การเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamics เหล่านี้อาจนำไปสู่ผลข้างเคียงต่างๆ เช่น ความดันเลือดต่ำ หัวใจเต้นช้า และการไหลเวียนเลือดในอวัยวะอื่นๆ ลดลง³ (ตารางที่ 1) ดังนั้นการรักษาด้วยยาแนวใหม่จึงน่าจะเป็นวิธีการที่มีผลลดความต้องการออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจ ในขณะที่ทำให้ประสิทธิภาพการบีบตัวของหัวใจดีขึ้น โดยไม่ก่อให้เกิดผลเสียต่อความดันเลือด อัตราการเต้นของหัวใจ หรือ left ventricular function ซึ่งวิธีการแนวใหม่นี้จะสามารถนำมาใช้รักษาผู้ป่วยที่เคยได้รับ conventional agents แล้วเกิดผลข้างเคียงต่างๆ ดังกล่าวข้างต้น และผู้ป่วยบางประเภท โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้สูงอายุที่อาจไม่เหมาะสำหรับการทำ coronary revascularization รวมถึงผู้ที่ยังคงมีอาการอยู่แม้ว่าจะได้รับการรักษาอย่างเต็มที่แล้วก็ตาม^{1,3}

Trimetazidine เป็น antianginal drug ที่มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาตามหลักการของการรักษาด้วยยาแนวใหม่ดังกล่าวข้างต้น และจัดอยู่ในกลุ่ม "metabolic modulators" (ตารางที่ 1) ทั้งนี้การอธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้จำเป็นต้องทำความเข้าใจเกี่ยวกับ myocardial metabolism ดังจะอธิบายในหัวข้อถัดไป

Myocardial metabolism

ภายใต้ภาวะที่กล้ามเนื้อหัวใจได้รับ oxygen อย่างเพียงพอ (aerobic conditions) สารอาหารหลักที่หัวใจใช้เป็นแหล่งสร้างพลังงานคือ free fatty acids (FFA) ซึ่งร้อยละ 60–90% ของพลังงานที่สร้างได้ทั้งหมดมาจากการใช้ FFA เป็นสารตั้งต้น⁴ (รูปที่ 1) FFA ที่ใช้ส่วนใหญ่เป็นชนิด long-chain fatty acids (LCFA) ซึ่งการนำ LCFA เข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมีกลไกที่ซับซ้อนและต้องอาศัยเอนไซม์หลายชนิด หลังจากนั้น LCFA จะถูกนำเข้าสู่ mitochondria โดยอาศัยเอนไซม์ที่ชื่อ carnitine-palmitoyl-transferase (CPT) I and II (รูปที่ 2) ต่อมา LCFA (ที่เกิดพันธะกับ CoA รวมเป็น acyl-CoA) จึงจะเกิด beta-oxidation ทำให้ได้ acetyl-CoA ซึ่งจะถูกนำเข้าสู่ tricarboxylic acid (TCA) cycle และท้ายที่สุดทำให้เกิดการสร้าง ATP ที่มีความสำคัญอย่างมากต่อการหดและคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ในทางตรงกันข้าม กระบวนการสร้างพลังงานโดยอาศัยกลูโคสเป็นแหล่งพลังงานนั้น คิดเป็นเพียง 10–40% ของพลังงานที่สร้างจากหัวใจผู้ใหญ่ปกติ⁵ ทั้งนี้กลูโคสที่เข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจอาจเก็บสะสมไว้ในรูป glycogen หรือเปลี่ยนเป็น pyruvate โดยกระบวนการ glycolysis ซึ่ง pyruvate จะถูกเปลี่ยนแปลงใน mitochondria ไปเป็น acetyl-CoA โดยอาศัยเอนไซม์ที่ชื่อ pyruvate dehydrogenase ต่อจากนั้น acetyl-CoA จึงจะถูกนำเข้าสู่ TCA cycle เพื่อใช้สังเคราะห์ ATP ดังกล่าวแล้วข้างต้น

Myocardial metabolism ในภาวะหัวใจขาดเลือด

แม้ว่าในปกติ FFA oxidation จะให้ผลผลิตซึ่งเป็น ATP ได้มากกว่าการสร้าง ATP จาก glycolysis (เทียบจาก ATP ต่อกรัมของสารตั้งต้น) แต่กระบวนการ FFA oxidation นี้กลับต้องใช้ออกซิเจนมากกว่า ทั้งนี้หากเปรียบเทียบบนพื้นฐานของการสร้าง ATP ที่เท่ากัน การใช้ FFA เป็นแหล่งพลังงานจำเป็นต้องใช้ออกซิเจนมากกว่าการใช้กลูโคส ถึง 10–15%⁵ ดังนั้นเมื่อเกิดภาวะหัวใจขาดเลือด โดยธรรมชาติกล้ามเนื้อหัวใจจึงปรับตัวโดยเปลี่ยนมาใช้กลูโคสเป็นแหล่งผลิตพลังงานมากขึ้น^{6,7} (เพื่อลดการใช้ออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจ) อย่างไรก็ตาม FFA ยังคงเป็นสารอาหารที่มีความสำคัญในภาวะหัวใจขาดเลือด^{5,8} (รูปที่ 3)

นอกเหนือจากผลเสียที่ FFA ต้องใช้ออกซิเจนเพื่อผลิต ATP มากกว่าเมื่อเทียบกับการใช้กลูโคส พบว่าการนำ FFA เข้าสู่เซลล์และ FFA catabolism ในภาวะที่หัวใจขาดเลือดอาจก่อให้เกิดผลเสียต่อกล้ามเนื้อหัวใจได้หลายประการ⁹ เช่น FFA oxidation มีผลยับยั้ง glucose oxidation จากการยับยั้ง pyruvate dehydrogenase โดยตรง¹⁰ ทำให้ pyruvate ไม่ถูกนำเข้าสู่ TCA cycle ส่งผลให้เกิดการสะสมของ lactate และ proton (pH ภายในเซลล์ลดลง) ในเซลล์หัวใจที่ขาดเลือด¹¹ ผลดังกล่าวทำให้ประสิทธิภาพการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง¹² ยิ่งไปกว่านั้น การสะสมของ LCFA intermediates ในภาวะหัวใจขาดเลือดยังสัมพันธ์กับการลด ventricular arrhythmia threshold¹³ และเพิ่มโอกาสเกิด diastolic dysfunction อีกด้วย¹⁴

การลด FFA uptake และ/หรือ oxidation ไม่ว่าจะด้วยวิธีการใด ล้วนมีผลเพิ่มการใช้กลูโคสของกล้ามเนื้อหัวใจ¹⁵ ดังนั้นวิธีการรักษาที่มุ่งปรับให้กล้ามเนื้อหัวใจมีเมแทบอลิซึมของกลูโคสเพิ่มขึ้น น่าจะก่อให้เกิดผลดีต่อผู้ป่วย IHD ทั้งนี้ trimetazidine จัดเป็น metabolic modulator ที่ออกฤทธิ์ในลักษณะดังกล่าวได้

กลไกการออกฤทธิ์ของ trimetazidine

Trimetazidine (1-[2,3,4-trimethoxybenzyl] piperazine dihydrochloride) เป็นยาที่ไม่มีผลลดการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ และไม่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด^{1,3} แม้มีหลักฐานสนับสนุนว่า trimetazidine มีฤทธิ์เป็น CPT-1 inhibitor อย่างอ่อน¹⁶ แต่กลไกการออกฤทธิ์ที่แท้จริงไม่น่าเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ดังกล่าว อนึ่ง พบว่าอนุพันธ์ของ trimetazidine (S-15176) มีฤทธิ์เป็น CPT-1 inhibitor ที่แรงกว่า trimetazidine เอง¹⁷

แม้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ที่แท้จริงของ trimetazidine ยังคงต้องการการพิสูจน์ แต่ปัจจุบันเชื่อว่าการออกฤทธิ์น่าจะสัมพันธ์กับการยับยั้ง FFA oxidation¹⁸ ทั้งนี้ในทางทฤษฎี FFA oxidation จำเป็นต้องอาศัยเอนไซม์ 4 ชนิด ได้แก่ acyl CoA dehydrogenase, enoyl CoA hydratase, L-3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase, and 3-ketoacyl CoA thiolase (3-KAT) โดยเอนไซม์เหล่านี้มีได้หลาย isoforms ซึ่งแต่ละ isoform ต่างก็มีความจำเพาะต่อ fatty acyl-chain ที่มีความยาวแตกต่างกันไป¹⁹ เนื่องจากการเกิด FFA oxidation นั้นทำให้ fatty acyl esters สั่นลงเรื่อยๆ ดังนั้นเอนไซม์เหล่านี้ต่างต้องทำงานเกื้อกูลกันเพื่อให้ FFA oxidation เกิดได้อย่างสมบูรณ์ จากการศึกษาของ Kantor และคณะ¹⁸ ซึ่งทำการศึกษาในหัวใจหนู (isolated working rat hearts) พบว่า trimetazidine มีผลยับยั้ง 3-KAT โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ชนิด long-chain 3-ketoacyl CoA thiolase (LC 3-KAT) (รูปที่ 4) แต่ไม่มีผลต่อเอนไซม์ 3 ชนิดแรก (ไม่ว่าจะเป็น isoforms ใด) ทั้งนี้ความเข้มข้นของ trimetazidine ที่ใช้ยับยั้ง LC 3-KAT เทียบได้กับความเข้มข้นในพลาสมาของผู้ป่วยที่ได้รับ trimetazidine ในการศึกษาทางคลินิก อนึ่ง การใช้ trimetazidine ในความเข้มข้นที่สูง (สูงกว่าความเข้มข้นในพลาสมาของผู้ป่วยอย่างมาก) อาจมีผลยับยั้ง medium- and short-chain isoforms ของ 3-KAT ได้บ้าง (รูปที่ 4)

เนื่องจาก pyruvate dehydrogenase (PDH) เป็น rate-limiting step สำหรับ glucose oxidation และถูกยับยั้งได้ในขณะที่เกิด FFA oxidation ในอัตราสูง²⁰ ฤทธิ์ในการยับยั้ง LC 3-KAT (ซึ่งก็คือการยับยั้ง FFA oxidation) ของ trimetazidine จึงมีผลเพิ่ม PDH activity ซึ่ง Kantor และคณะ¹⁸ ได้แสดงว่า ในหัวใจหนูที่ได้รับการหล่อเลี้ยงด้วย 5 mmol/L กลูโคส และ 0.4 mmol/L palmitate มี active unphosphorylated form ของ PDH (PDHa) ประมาณ 19% ของ PDH รวม (total PDH, PDHt) ส่วนในหัวใจหนูที่ได้รับ 1 mmol/L trimetazidine ร่วมด้วยจะมี PDHt คงเดิม แต่มี PDHa เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (เป็นประมาณ 26%) ทั้งนี้ ผู้วิจัยยังได้ศึกษายืนยันว่า การเพิ่ม PDHa มิได้เป็นฤทธิ์โดยตรงของ trimetazidine หากแต่เป็นผลทางอ้อมจากการยับยั้ง LC 3-KAT

จากการศึกษาเดียวกัน ผู้วิจัยยังได้แสดงว่า trimetazidine ไม่มีผลต่ออัตราการเกิด glycolysis ไม่ว่าจะอยู่ภายใต้ภาวะปกติหรือภาวะที่ขาดออกซิเจน (รูปที่ 5 และ 6) ผลโดยรวมบ่งชี้ว่า trimetazidine มีผลยับยั้ง LCFA (palmitate) oxidation และเพิ่ม glucose oxidation แต่ไม่เปลี่ยนแปลง glycolysis ทั้งนี้การคงอัตราของ glycolysis โดยเพิ่ม glucose oxidation ดังกล่าวถือเป็นการเพิ่มความเชื่อมโยง (coupling) ระหว่างกระบวนการทั้งสอง ซึ่งมีผลทำให้กลูโคสเปลี่ยนเป็น pyruvate และเข้าสู่ TCA cycle ได้มากขึ้น ส่งผลให้ระดับ lactate และ proton ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจลดลง จึงทำให้การทำงานของหัวใจยังคงประสิทธิภาพต่อไปได้ แม้อยู่ในภาวะที่ขาดเลือด

ผลการศึกษาทางคลินิก

Trimetazidine ไม่มีฤทธิ์ลดการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ และไม่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ไม่ว่าจะทดสอบในขณะพัก หรือขณะออกกำลังกาย^{21,22} ปัจจุบันมีหลายการศึกษาทางคลินิกที่รายงานผลดีของ trimetazidine ต่อ IHD ซึ่งจะได้ยกตัวอย่างดังนี้

จากการวิจัยแบบ randomized, controlled trial ที่ศึกษาในประเทศโปแลนด์ (TRIMPOL II) ในผู้ป่วย stable angina ที่ได้รับ metoprolol อยู่เดิม จำนวน 426 ราย และได้รับการสุ่มให้ได้รับ trimetazidine 20 mg 3 ครั้งต่อวัน หรือยาหลอกอย่างใดอย่างหนึ่งร่วมด้วย²³ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ trimetazidine มีการเปลี่ยนแปลงของเวลาก่อนที่จะเกิด ST-segment depression ในขณะทดสอบความทนต่อการออกกำลังกาย, total exercise workload, ปริมาณการใช้ nitrate โดยเฉลี่ย, และความถี่ของการเกิด angina ไปในทิศทางที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ในการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยในกลุ่ม trimetazidine 1 ราย เสียชีวิตจาก acute myocardial infarction (acute MI) แต่การเสียชีวิตดังกล่าวได้รับการพิจารณาจากคณะวิจัยและคณะกรรมการจริยธรรมว่ามีได้เกี่ยวข้องกับการใช้ยา และมีผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกหนึ่งรายต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจาก unstable angina ส่วนอาการไม่พึงประสงค์อื่นพบได้ใกล้เคียงกันทั้งสองกลุ่ม (4/179 ในกลุ่ม trimetazidine เทียบกับ 4/168 ในกลุ่มยาหลอก) ทั้งหมดเป็นอาการที่ไม่รุนแรง (เช่น ปวดศีรษะ คลื่นไส้ ปวดท้อง เป็นต้น) นอกจากนี้ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (routine laboratory safety parameters) ของทั้งสองกลุ่มก็ได้เปลี่ยนแปลงไปจากค่าเริ่มต้น

จากการศึกษาแบบ meta-analysis ที่รวบรวมข้อมูลจาก 12 การศึกษาซึ่งใช้ trimetazidine ใน stable angina พบว่ายานี้มีผลลดความถี่ของการเกิด angina อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนผลต่อ duration ของ treadmill exercise พบแนวโน้มของการเพิ่มโดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติแต่อย่างไร²⁴

จากการศึกษาแบบ large, randomized, placebo-controlled trial ในผู้ป่วย acute MI จำนวน 19,725 ราย พบว่าการให้ trimetazidine ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 48 ชั่วโมงในช่วง post-MI ไม่มีผลต่ออัตราการตายในระยะสั้นหรือระยะยาว²⁵ อย่างไรก็ตาม เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลแบบ

intention-to-treat การศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มในการลดอัตราการตาย (แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ) แต่พบนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์แบบ protocol group (13.34% vs. 15.10%, $p=0.027$) และเมื่อไม่นานมานี้ มีการศึกษาแบบ double-blind, randomized, placebo-controlled study ที่แสดงว่า trimetazidine ทำให้สมรรถนะในการออกกำลังกาย และเวลาก่อนที่จะเกิด ST-segment depression ในขณะทดสอบความทนต่อการออกกำลังกาย ในช่วง post-MI เปลี่ยนแปลงไปในทิศทางที่ดีขึ้น²⁶

บทสรุป

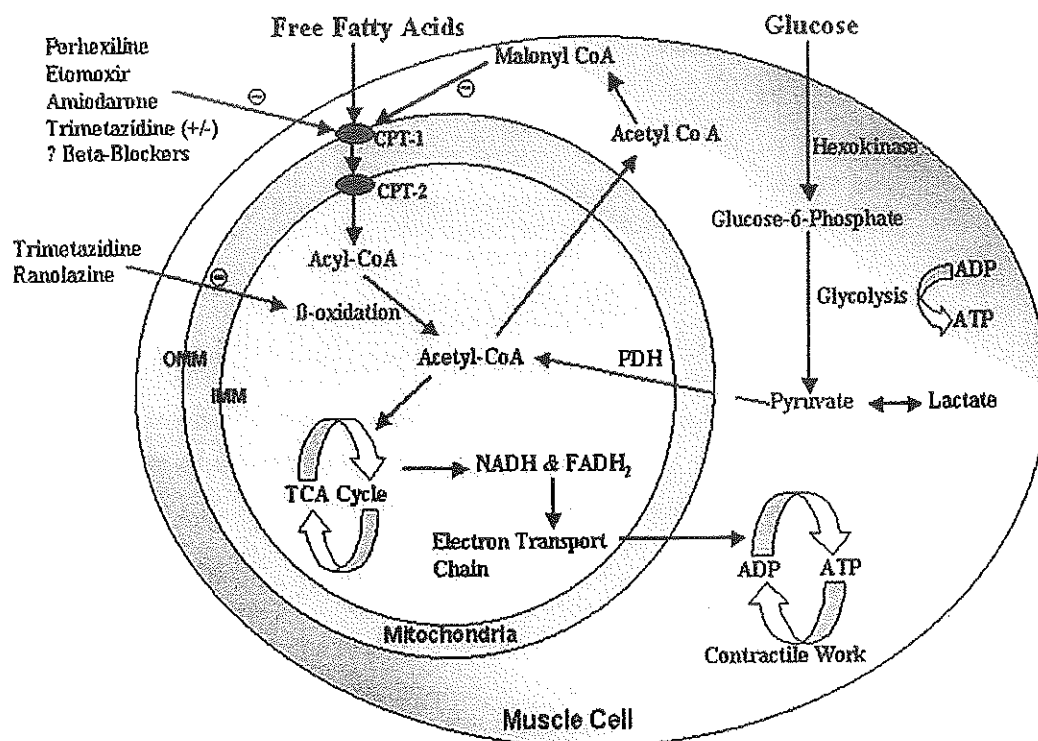
เชื่อว่า trimetazidine ออกฤทธิ์ยับยั้งที่จำเพาะต่อ LC 3-KAT ส่งผลทำให้ FFA oxidation ลดลง เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจึงปรับมาใช้กลูโคสเป็นแหล่งในการสร้างพลังงานมากขึ้น ผลดังกล่าวทำให้เซลล์ต้องการออกซิเจนน้อยกว่าเมื่อใช้ FFA เป็นแหล่งพลังงานหลัก นอกจากนี้ trimetazidine ยังส่งผลทางอ้อมทำให้ glucose oxidation เพิ่มขึ้น โดยไม่เปลี่ยนแปลง glycolysis (บางการศึกษาพบว่าอัตราของ glycolysis เพิ่มขึ้น²⁷) จึงมีผลเพิ่มความเชื่อมโยงระหว่าง glycolysis และ glucose oxidation ผลเหล่านี้จะสัมพันธ์กับ antianginal effects ของยาชนิดนี้ ปัจจุบันมีหลายการศึกษาทางคลินิกที่แสดงถึงประสิทธิผลของ trimetazidine อย่างไรก็ดี ยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized dose-response trials ทำให้ไม่สามารถประเมินความปลอดภัยเมื่อใช้ในขนาดสูงได้ นอกจากนี้ยังไม่มีการศึกษาของยาในขนาดสูงต่อ QT interval ซึ่งประเด็นเหล่านี้ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Lee L, Horowitz J, Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J* 2004;25:634-41.
2. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina. *JAMA* 2004;291:309-16.
3. Parang P, Singh B, Arora R. Metabolic modulators for chronic cardiac ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 2005;10(4):217-23.
4. Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, et al. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc Res* 1997;33(2):243-57.
5. Liedtke AJ. Alterations of carbohydrate and lipid metabolism in the acutely ischemic heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1981;23(5):321-36.
6. McNulty PH, Jagasia D, Cline GW, et al. Persistent changes in myocardial glucose metabolism in vivo during reperfusion of a limited-duration coronary occlusion. *Circulation* 2000;101(8):917-22.
7. Tamm C, Benzi R, Papageorgiou I, et al. Substrate competition in postischemic myocardium. Effect of substrate availability during reperfusion on metabolic and contractile recovery in isolated rat hearts. *Circ Res* 1994;75(6):1103-12.

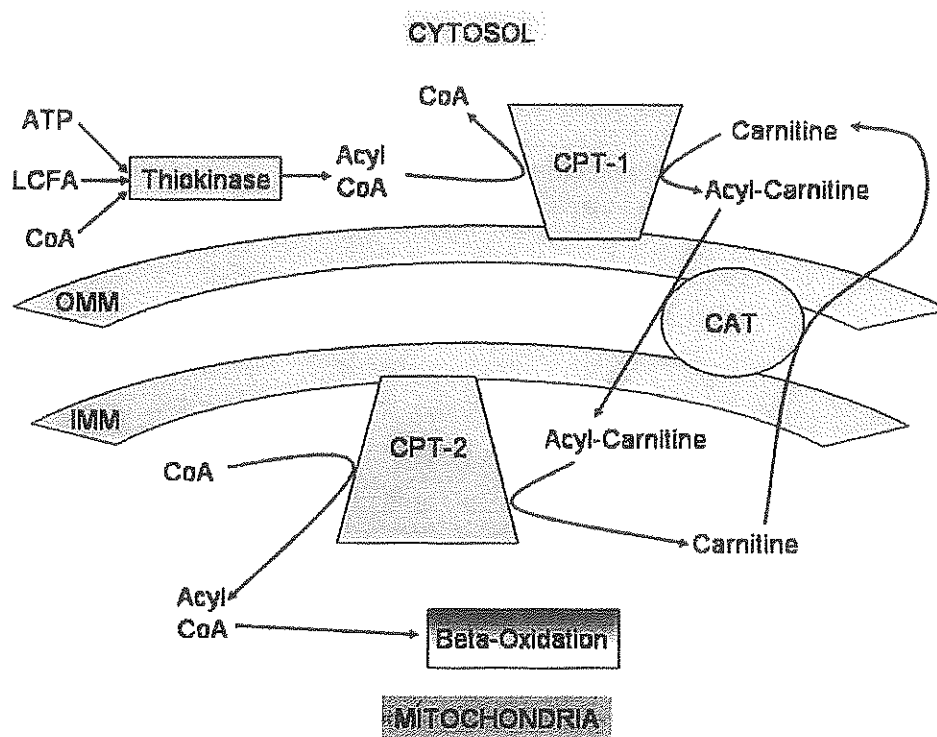
8. Stanley WC. Cardiac energetics during ischaemia and the rationale for metabolic interventions. *Coron Artery Dis* 2001;12(Suppl 1):S3-7.
9. Taegtmeyer H, Roberts AF, Raine AE. Energy metabolism in reperfused heart muscle: metabolic correlates to return of function. *J Am Coll Cardiol* 1985;6(4):864-70.
10. Depre C, Vanoverschelde JL, Taegtmeyer H. Glucose for the heart. *Circulation* 1999;99(4):578-88.
11. Lopaschuk GD, Wambolt RB, Barr RL. An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is a possible explanation for the detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischemic hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;264(1):135-44.
12. Heusch G. Hibernating myocardium. *Physiol Rev* 1998;78(4):1055-85.
13. Murnaghan MF. Effect of fatty acids on the ventricular arrhythmia threshold in the isolated heart of the rabbit. *Br J Pharmacol* 1981;73(4):909-15.
14. Kennedy JA, Kiosoglous AJ, Murphy GA, et al. Effect of perhexiline and oxfenicine on myocardial function and metabolism during low-flow ischemia/reperfusion in the isolated rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36(6):794-801.
15. Opie L. The heart: physiology, from cell to circulation. Philadelphia: Lippincourt-Raven Press; 1998.
16. Kennedy JA, Horowitz JD. Effect of trimetazidine on carnitine palmitoyltransferase-1 in the rat heart. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12(4):359-63.
17. Hamdan M, Urien S, Le Louet H, et al. Inhibition of mitochondrial carnitine palmitoyltransferase-1 by a trimetazidine derivative, S-15176. *Pharmacol Res* 2001;44(2):99-104.
18. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000;86(5):580-8.
19. Schulz H. Beta oxidation of fatty acids. *Biochim Biophys Acta* 1991;1081:109-20.
20. Lopaschuk GD, Belke DD, Gamble J, et al. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1994;1213:263-76.
21. Pornin M, Harpey C, Allal J, et al. Lack of effects of trimetazidine on systemic hemodynamics in patients with coronary artery disease: a placebo-controlled study. *Clin Trials Metaanal* 1994;29(1):49-56.
22. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000;86(5):580-8.
23. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *TRIMetazidine in POLand. Eur Heart J* 2001;22(24):2267-74.
24. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis* 2003;14(2):171-9.
25. The European Myocardial Infarction Project – Free Radicals (EMIP-FR) Group. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy;

- A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Eur Heart J* 2000;21(18):1537-46.
26. Guler N, Eryonucu B, Gunes A, et al. Effects of trimetazidine on submaximal exercise test in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17(4):371-4.
27. Lopaschuk GD. Pharmacologic rationale for trimetazidine in the treatment of ischemic heart disease. *Am J Cardiovasc drugs* 2003;3(Suppl 1):21-6.

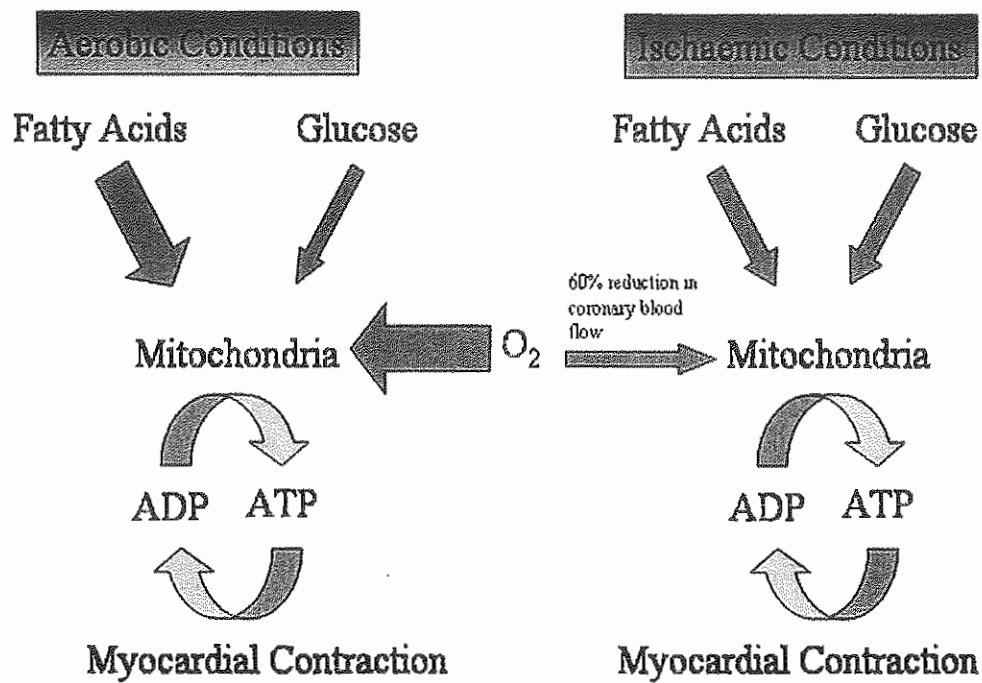


รูปที่ 1 Myocardial metabolism. ด้านซ้ายของรูปภาพแสดง free-fatty-acid oxidative pathway ส่วนทางด้านขวาของรูปภาพแสดง glucose oxidative pathway. CPT, carnitine-palmitoyl-transferase; IMM, inner mitochondrial membrane; OMM, outer mitochondrial membrane; PDH, pyruvate dehydrogenase.

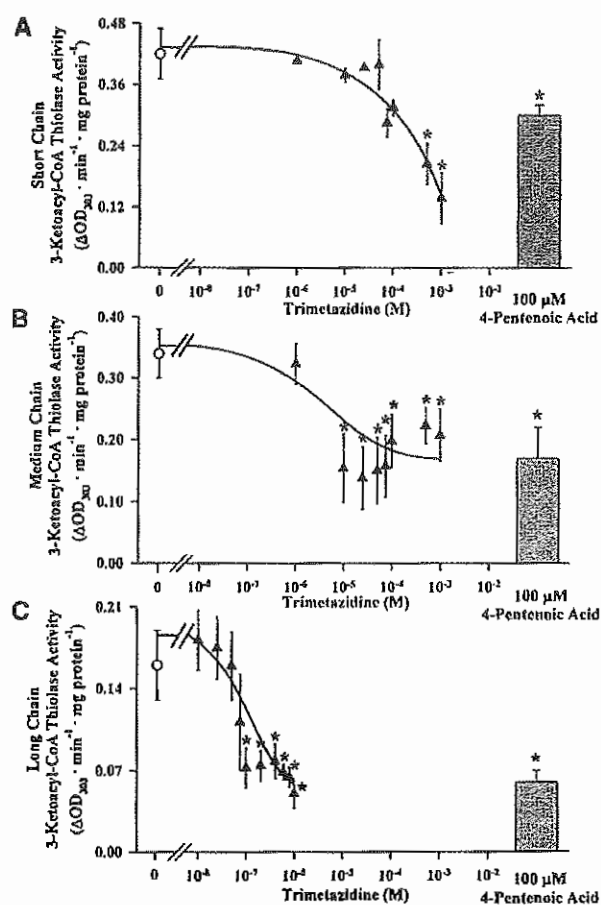
[คัดลอกจาก Lee L, Horowitz J, Frenneaux M.¹]



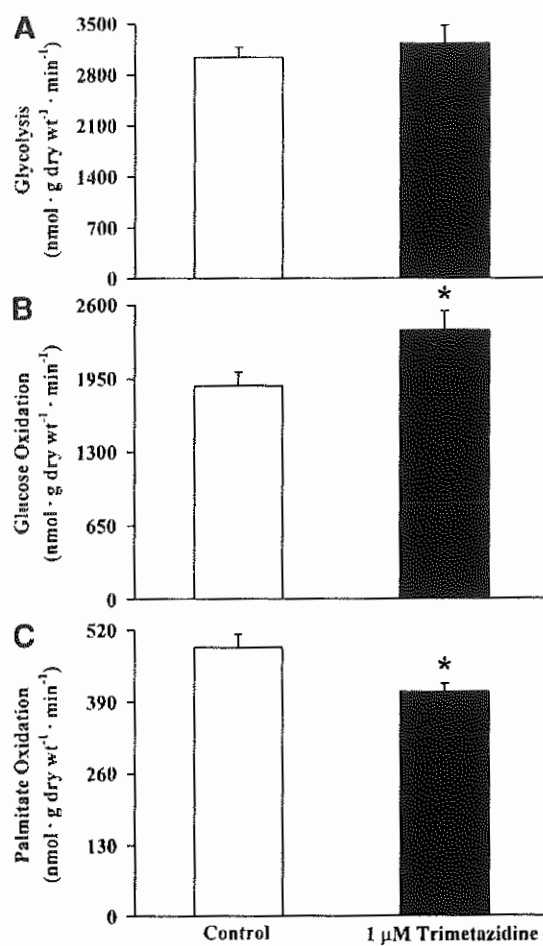
รูปที่ 2 การนำ long-chain-fatty-acid (LCFA) เข้าสู่ mitochondria. CAT, carnitine-acylcarnitine-translocase; CPT, carnitine-palmitoyl-transferase; IMM, inner mitochondrial membrane; OMM, outer mitochondrial membrane. [คัดลอกจาก Lee L, Horowitz J, Frenneaux M.¹]



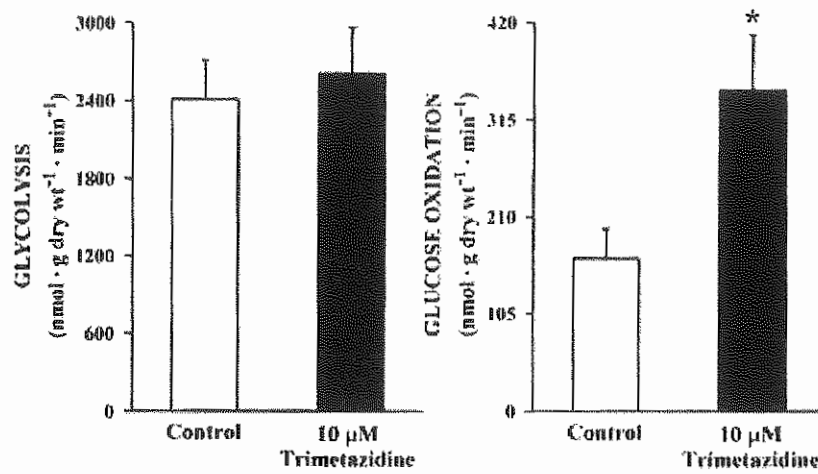
รูปที่ 3 Myocardial metabolism ในภาวะหัวใจขาดเลือด. ด้านซ้ายของรูปภาพแสดง oxidative pathway ในภาวะที่ coronary blood flow ปกติ ส่วนทางด้านขวาของรูปภาพแสดง oxidative pathway ระหว่างที่เกิดภาวะขาดเลือด [คัดลอกจาก Lee L, Horowitz J, Frenneaux M.¹]



รูปที่ 4 ผลโดยตรงของ trimetazidine ต่อ mitochondrial short-chain (A), medium-chain (B), and long-chain (C) 3-ketoacyl CoA thiolase ที่ทดสอบในหัวใจหนู. สดมภ์ขวามือสุดแสดง enzyme activity ในภาวะที่มี 4-pentenoic acid (100 $\mu\text{mol/L}$) ซึ่งเป็น nonselective 3-KAT inhibitor. * $p < 0.05$ เมื่อเทียบกับภาวะที่ไม่มีการให้สารใดๆ [คัดลอกจาก Kantor PF, Lucien A, Kozak R et al.¹⁹]



รูปที่ 5 ผลของ trimetazidine ($1 \mu\text{mol/L}$) ต่อ glycolysis (A), glucose oxidation (B), และ fatty acid oxidation (C) ในหัวใจหนูที่หล่อเลี้ยงด้วย 5 mmol/L กลูโคส และ 0.4 mmol/L palmitate. * $p < 0.05$ เทียบกับ control [คัดลอกจาก Kantor PF, Lucien A, Kozak R et al.¹⁸]



รูปที่ 6 ผลของ trimetazidine ต่อ glycolysis (A) และ glucose oxidation (B) ในหัวใจหนูที่หล่อเลี้ยงด้วย 5 mmol/L กลูโคส และ 0.4 mmol/L palmitate ในขณะที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะขาดเลือดโดยลด coronary flow rate เหลือ 0.5 mL/min เป็นระยะเวลา 60 นาที. * $p < 0.05$ เทียบกับกลุ่มควบคุม (control) [คัดลอกจาก Kantor PF, Lucien A, Kozak R et al.¹⁸]

A NEW DRUG FOR AN OLD DISEASE: STRONTIUM RANELATE FOR OSTEOPOROSIS

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์จักรเลิศ พงษ์ไชยกุล

สาขาวิชาต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ในปัจจุบัน อุบัติการณ์ของโรคกระดูกพรุนกำลังมีแนวโน้มสูงขึ้น ทั้งนี้เป็นผลมาจากจำนวนผู้สูงอายุมีเพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตาม ในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมาการค้นพบยาและวิธีการรักษาใหม่ๆ มากมายที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรค ซึ่งนอกจากจะช่วยลดอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหัก ลดภาวะทุพพลภาพและอัตราการเสียชีวิตแล้ว ยังช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ลดภาระต่อครอบครัวและสังคม รวมทั้งยังส่งผลให้ช่วยลดการสูญเสียทางเศรษฐกิจอีกด้วย

คำจำกัดความของโรคกระดูกพรุน

เดิมโรคกระดูกพรุนหมายถึงโรคที่มีความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density, BMD) ลดลงร่วมกับมีจุลโครงสร้างของเนื้อเยื่อกระดูกเสียไปทำให้ผู้ที่มีกระดูกเปราะบางและเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้น¹ อย่างไรก็ตามในช่วงกึ่งทศวรรษที่ผ่านมาความรู้ความเข้าใจใหม่ๆ เกี่ยวกับโรคกระดูกพรุนเกิดขึ้นอย่างมากมาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของการเกิดโรค รวมทั้งผลการเปลี่ยนแปลงของกระดูกที่เกิดขึ้นจากการรักษา ทำให้ในปี ค.ศ. 2001 ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคกระดูกพรุนจากทั่วโลกจึงได้มีการเปลี่ยนแปลงคำจำกัดความของโรคกระดูกพรุนใหม่ขึ้น โดยให้คำจำกัดความของโรคกระดูกพรุนว่าเป็นความผิดปกติที่ทำให้ความแข็งแรงของกระดูก (bone strength) ลดลง โดยที่ bone strength ที่ลดลงนั้นจะต้องประกอบไปด้วย BMD ที่ลดลงและ/หรือคุณภาพของกระดูก (bone quality) ที่ลดลง²

ความสำคัญของคุณภาพกระดูก (bone quality)

ในอดีตที่ผ่านมา การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนหรือการติดตามผลของการรักษานั้น ส่วนใหญ่มักจะใช้ผลการวัดของ BMD เป็นเกณฑ์มาตรฐาน แต่จากข้อมูลในปัจจุบันพบว่าการใช้ผลของการวัด BMD เพียงอย่างเดียว แม้จะเป็นวิธีการประเมินที่ง่าย สะดวก แต่อาจมีข้อจำกัดหลายประการโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อดูความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลง BMD กับ การเกิดกระดูกหักพบว่ามีความสัมพันธ์เพียงร้อยละ 30 เท่านั้น และจากข้อมูลทางระบาดวิทยาเกี่ยวกับการรักษาโรคกระดูกพรุน มีข้อมูลที่น่าสนใจดังนี้

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกระดูกพรุนแล้ว จะมีผู้ป่วยบางรายเท่านั้นที่เกิดกระดูกหัก ในขณะที่ผู้ป่วยบางรายไม่เกิด
- ผู้ป่วยที่เกิดกระดูกหักบางรายมีผลการตรวจ BMD อยู่เกณฑ์ปกติ หรือกระดูกบาง (osteopenia) เท่านั้น

- การให้ยาลดการสลายของกระดูก (antiresorptive agents) สามารถลดการเกิดของกระดูกหักได้สูงสุดเพียงร้อยละ 50 ในขณะที่เหลือยังเกิดกระดูกหักแม้ว่าได้รับการรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่แรก
- ผลของการให้ยาลดการสลายกระดูก สามารถลดการเกิดของกระดูกหักได้ทั้งๆที่ BMD ยังไม่เพิ่มขึ้นหรือเพิ่มขึ้นไม่มากนัก
- การรักษาโรคกระดูกพรุนด้วยยาที่ต่างชนิดกัน พบว่าสามารถลดการเกิดกระดูกหักได้ใกล้เคียงกัน แม้ว่าจะมีการเพิ่มขึ้นของ BMD ที่แตกต่างกันก็ตาม ดังตารางที่ 1

จะเห็นได้ว่าผลการเปลี่ยนแปลงของ BMD มีข้อจำกัดหลายอย่าง จึงทำให้มีความสนใจเกี่ยวกับกลไกอื่น ๆ ที่เป็นผลจากการรักษา ซึ่งอาจส่งผลทำให้กระดูกมีความแข็งแรงเพิ่มขึ้นแม้ว่าการเปลี่ยนแปลง BMD จะยังไม่ชัดเจนก็ตาม และกลไกนี้อาจมีบทบาทสำคัญในการป้องกันการหักของกระดูกได้ ซึ่งในปัจจุบันเชื่อว่ากลไกที่ทำให้กระดูกมีความแข็งแรงมากขึ้นน่าจะเกิดจากการที่กระดูกมีคุณภาพดีขึ้นภายหลังให้การรักษา

ตารางที่ 1. แสดงการศึกษาในการให้การรักษาโรคกระดูกพรุนกับการเปลี่ยนแปลงของ BMD และการเกิดกระดูกหัก³⁻⁹

Studies	Δ BMD (%)	Reduction of fracture risk (%)
PROOF (Calcitonin)	0.5	36
MORE (Raloxifene)	2.6	34-49
FIT1 (Alendronate)	6.2	47
FIT2 (Alendronate)	6.8	44
VERT-NA (Risedronate)	5.2	41
VERT-MN (Risedronate)	6.3	49

อย่างไรก็ตาม เป็นที่ยอมรับว่าการรักษาโรคกระดูกพรุนนั้นมิใช่เพียงแค่ดูแลเฉพาะ BMD หรือคุณภาพของกระดูกเท่านั้น แต่ต้องคำนึงถึงผลในการป้องกันการเกิดกระดูกหักโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่กระดูกสะโพกหรือกระดูกสันหลัง และที่สำคัญไปกว่านั้นผลการรักษาจะต้องสามารถลดอัตราการเกิดความเจ็บป่วย อัตราการเสียชีวิต และการเกิดภาวะทุพพลภาพร่วมด้วย การป้องกันการเกิดกระดูกหักนั้น ยังมีปัจจัยอีกหลายอย่างที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคกระดูกพรุน อาทิเช่น การป้องกันการหกล้ม ความเจ็บป่วยหรือโรคประจำตัวอื่น ๆ ที่อาจมีส่วนเกี่ยวข้อง นอกจากนั้น การเสริมสร้างความแข็งแรงของร่างกาย ไม่ว่าจะเป็นการออกกำลังกาย การฝึกการทรงตัว การเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อหรือแม้การจัดการสิ่งแวดล้อมที่เหมาะสม ก็มีส่วนสำคัญไม่น้อยไปกว่าการให้การรักษาด้วยด้วยยา ดังนั้น การรักษาโรคกระดูกพรุนในปัจจุบันจึงต้องทำหลายอย่างควบคู่กันไปเพื่อให้มีประสิทธิผลสูงสุด

จะทราบได้อย่างไรว่าเป็นโรคกระดูกพรุน

โดยทั่วไปผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนมักจะไม่มีอาการผิดปกติใดๆ ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการก็ต่อเมื่อมีกระดูกหักเกิดขึ้นซึ่งเกิดจากอุบัติเหตุแม้เพียงเล็กน้อย ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการปวดหลังโดยไม่ทราบสาเหตุซึ่งมักเกิดจากกระดูกสันหลังหักหรือยุบลง หรือในบางรายอาจมีหลังโก่งหรือตัวเตี้ยลง ในผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงดังกล่าวมักไม่ค่อยมีปัญหาในการวินิจฉัย

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหรืออาการแสดงใดๆ การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนต้องอาศัยการตรวจวัดBMD ด้วยเครื่อง dual energy X-ray absorptiometry (DXA) ซึ่งอาศัยเกณฑ์การวินิจฉัยขององค์การอนามัยโลกดังนี้¹⁰

1. Established หรือ Severe osteoporosis เป็นภาวะที่มี BMD น้อยกว่าค่าเฉลี่ยของคนหนุ่มสาว (ช่วงอายุ 20-40 ปี) เกิน 2.5 ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (T-score $\leq$ -2.5 SD) ร่วมกับมีกระดูกหักเกิดขึ้น
2. Osteoporosis เป็นภาวะที่มี BMD น้อยกว่าค่าเฉลี่ยของคนหนุ่มสาว (อายุ 20-40 ปี) เกิน 2.5 ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (T-score $\leq$ -2.5 SD)
3. Osteopenia หรือ low bone mass เป็นภาวะที่มี BMD น้อยกว่าค่าเฉลี่ยของคนหนุ่มสาว (อายุ 20-40 ปี) เกิน 1 ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานแต่ไม่ถึง 2.5 ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ($-1 \text{ SD} < \text{T-score} > -2.5 \text{SD}$)

ความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนสามารถบอกได้ดีที่สุดด้วยวัด BMD จากการศึกษาพบว่า ถ้า BMD ที่กระดูกบริเวณต่างๆ ลดลง 1 ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน จะทำให้โอกาสที่จะเกิดกระดูกหักที่บริเวณนั้นเพิ่มขึ้น 1.4-2.6 เท่า¹¹ (ตารางที่ 2) นอกจากนี้ BMD ที่ต่ำลงนี้ยังสามารถบอกถึงความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักที่บริเวณที่ไม่ได้วัดโดยตรงได้ด้วย¹²

ตารางที่ 2. แสดงความเสี่ยง (relative risk และ 95% confidence interval) ของการเกิดกระดูกหักเมื่อมีการลดลงของ BMD ทุกๆ 1 ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน โดยทำการวัดที่ตำแหน่งต่างๆ กัน

Sites of measurement	Risk of fracture (95% confidence interval)			
	Forearm fracture	Hip fracture	Vertebral fracture	All fractures
Distal radius	1.7(1.4-2.0)	1.8(1.4-2.2)	1.7(1.4-2.1)	1.4(1.3-1.6)
Hip	1.4(1.4-1.6)	2.6(2.0-3.5)	1.8(1.1-2.7)	1.6(1.4-1.8)
Lumbar spine	1.5(1.3-1.8)	1.6(1.2-2.2)	2.3(1.9-2.8)	1.5(1.4-1.7)

แม้ว่าการวัด BMD ด้วย DXA จะเป็นวิธีที่ดีที่สุดในปัจจุบันในการบอกถึงความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกพรุนรวมทั้งทำนายการเกิดกระดูกหักก็ตาม แต่ก็มีข้อจำกัดเนื่องจากเครื่องวัด BMD ด้วย DXA ยังไม่มีแพร่หลาย เครื่องมือมีราคาแพง เครื่องมือมีขนาดใหญ่ไม่สามารถเคลื่อนย้ายได้สะดวก นอกจากนั้นเครื่องมือมีหลายแบบจากหลายบริษัทให้เลือก การวัดแต่ละครั้งโดยใช้เครื่องมือที่แตกต่างกันอาจทำให้มี

ปัญหาในการประเมินผลการรักษา และที่สำคัญพบว่าแม้ในผู้ที่สามารถทำการตรวจได้ แต่ถ้าผู้ส่งตรวจยังไม่ทราบข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจที่ถูกต้องทำให้ผู้ป่วยต้องเสียค่าใช้จ่ายโดยไม่จำเป็น นอกจากนี้ ผู้ป่วยต้องใช้เวลานานกว่า 6-12 เดือนหลังการฉายาในการรักษาโรคกระดูกพรุนจึงจะสามารถเห็นการเปลี่ยนแปลงของค่า BMD อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งก็คือ การวัดค่า BMD จะไม่มีประโยชน์ในการติดตามประสิทธิภาพของผลในช่วงระยะเวลาที่สั้นกว่า 6 เดือน

จากการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนเพื่อให้เกิดต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness) สูงสุดในการดูแลผู้ป่วยของประเทศสหรัฐอเมริกา โดย National Osteoporosis Foundation ได้แนะนำว่าควรตรวจคัดกรอง (screening) BMD ของสตรีเมื่ออายุ 65 ปีหรือสูงกว่านั้น หากจะวัด BMD ของสตรีที่อายุน้อยกว่านี้ควรจะต้องมีปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุนปัจจัยใดปัจจัยหนึ่งหรือมากกว่าร่วมด้วย คือ 1) มีประวัติของการเกิดกระดูกหัก 2) มีการเกิดกระดูกหักในญาติสายตรง 3) สูบบุหรี่ และ 4) น้ำหนักตัวต่ำกว่า 57 กิโลกรัม สำหรับในคนไทยได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับต้นทุนประสิทธิผลของการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุน ซึ่งได้ผลสอดคล้องกันกล่าวคืออายุของสตรีไทยที่เหมาะสมในเชิงเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขในการตรวจคัดกรอง BMD คืออายุ 65 ปีขึ้นไป¹³

ปัจจุบัน มีการพัฒนาดัชนีชี้วัดทางคลินิกที่สามารถใช้ประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกพรุนในคนไทย ได้แก่ The Osteoporosis Risk Assessment Tool for Asia Research Group (OSTA)¹⁴ และ Khon Kaen Osteoporosis Study Score (KKOS)¹⁵ อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาในคนไทยพบว่าการใช้ OSTA index ยังมีข้อจำกัด ทั้งนี้เนื่องจากความสามารถในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนมีความจำเพาะ (specificity) และ positive predictive value ค่อนข้างต่ำ (~20%) ทั้งนี้อาจเป็นเพราะการพัฒนา OSTA index นั้นส่วนใหญ่เป็นการพัฒนาจากหลายเชื้อชาติในประเทศแถบเอเชียและประชากรส่วนใหญ่มีเชื้อชาติจีนซึ่งอาจมีความแตกต่างจากคนไทย^{16,17} สำหรับ KKOS นั้นเป็นการพัฒนาจากคนไทยทั้งสิ้น อย่างไรก็ตาม KKOS score เป็นการพัฒนาจากประชากรที่อาศัยอยู่ในเขตชนบทเป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นการนำไปใช้ในประชากรไทยโดยทั่วไป คงต้องรอการศึกษาต่อไป สำหรับ KKOS score นั้นสามารถคำนวณโดยนำผลรวมของ score จากอายุและน้ำหนักตัวแสดงไว้ในตารางที่ 3. ถ้าผลรวมมีค่า ≤ -1 จัดอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคกระดูกพรุน ส่วนผู้ที่มีผลรวม > -1 ขึ้นไปจัดเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำในการเกิดโรคกระดูกพรุน นอกจากนั้น KKOS score ยังสามารถนำไปคำนวณเพื่อดูความน่าจะเป็นในการเกิดโรคกระดูกพรุนได้ด้วย (ตารางที่ 4) สำหรับผู้ที่อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูงซึ่งมีความน่าจะเป็นในการเกิดโรคมามากกว่า 80% สามารถให้การรักษาด้วยยาได้เลยโดยอาจไม่จำเป็นต้องได้รับการตรวจวัด BMD ก่อน ส่วนผู้ที่อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงปานกลางควรได้รับการตรวจวัด BMD ก่อน และสำหรับผู้ที่อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำพบว่ามีความน่าจะเป็นในการเกิดโรคน้อยกว่า 20% ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่มีความจำเป็นในการตรวจวัด BMD

ตารางที่ 3. KKOS scoring system

Age (y)	Score	Weight (kg)	Score
< 45	+ 7.5	< 30	- 14
45 - 49	+ 6.0	30 - 34	- 12
50 - 54	+ 4.5	35 - 39	- 10
55 - 59	+ 3.0	40 - 44	- 8
60 - 64	+ 1.5	45 - 49	- 6
65 - 69	0	50 - 54	- 4
70 - 74	- 1.5	55 - 59	- 2
75 - 79	- 3.0	60 - 64	0
80 - 84	- 4.5	65 - 69	+ 2
85 - 89	- 6.0	70 - 74	+ 4
> 90	- 7.5	75 - 79	+ 6
		80 - 84	+ 8
		85 - 89	+ 10
		> 90	+ 12

จะให้การรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนเมื่อไร

การเริ่มให้ยารักษาโรคกระดูกพรุนจะพิจารณาจาก BMD เป็นหลัก โดยเปรียบเทียบกับเกณฑ์มาตรฐานของวัยหนุ่มสาวที่มีเชื้อชาติและเพศเดียวกัน (T-score) ตำแหน่งที่นิยมวัด BMD ได้แก่บริเวณกระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังระดับเอว เนื่องจากเป็นตำแหน่งที่เกิดกระดูกหักได้บ่อย และยังพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิตอีกด้วย^{18,19} โดยทั่วไปจะเริ่มให้การรักษาเมื่อผู้ป่วยมีค่า T-score ≤ -2.5 SD อย่างไรก็ตาม การตัดสินใจให้การรักษามีได้คำนึงเฉพาะค่า T-score อย่างเดียวเท่านั้น ควรคำนึงถึงปัจจัยอื่น ๆ ร่วมด้วย อาทิเช่น อายุของผู้ป่วย ประวัติการเกิดกระดูกหักในอดีต โรคประจำตัวของผู้ป่วย ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคกระดูกพรุน (ตารางที่ 1) รวมทั้งควรพิจารณาถึงเศรษฐกิจและประโยชน์เมื่อให้การรักษาผู้ป่วยร่วมด้วย ทั้งนี้เนื่องจากในการรักษาโรคกระดูกพรุนจำเป็นต้องให้การรักษาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ยาบางตัวที่ใช้ในการรักษามีราคาแพง ดังนั้น การรักษาผู้ป่วยแต่ละรายจึงควรพิจารณาอย่างรอบคอบและควรมีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจน

ตารางที่ 4. ความน่าจะเป็น (Probability; %) ในการเกิดโรคกระดูกพรุน

Weight (kg)	Probability (%)										
	Age (y)										
	< 45	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	> 90
< 30	58.7	67.4	75.0	<i>81.3</i>	<i>86.3</i>	<i>90.2</i>	<i>93.0</i>	<i>95.1</i>	<i>96.6</i>	<i>97.6</i>	<i>98.3</i>
30-34	47.5	56.8	65.6	73.5	<i>80.1</i>	<i>85.4</i>	<i>89.5</i>	<i>92.5</i>	<i>94.7</i>	<i>96.3</i>	<i>97.4</i>
35-39	36.6	45.6	54.9	63.8	71.9	78.8	<i>84.4</i>	<i>88.7</i>	<i>91.9</i>	<i>94.3</i>	<i>96.0</i>
40-44	26.9	34.8	43.6	52.9	62.0	70.3	77.5	<i>83.3</i>	<i>87.9</i>	<i>91.3</i>	<i>93.9</i>
45-49	<i>19.0</i>	25.4	33.0	41.7	51.0	60.2	68.7	76.1	<i>82.2</i>	<i>87.0</i>	<i>90.7</i>
50-54	<i>13.0</i>	<i>17.8</i>	23.9	31.3	39.8	49.0	58.3	67.0	74.6	<i>81.0</i>	<i>86.1</i>
55-59	<i>8.7</i>	<i>12.1</i>	<i>16.7</i>	22.5	29.7	38.0	47.1	56.4	65.2	73.1	<i>80.0</i>
60-64	<i>5.7</i>	<i>8.1</i>	<i>11.3</i>	<i>15.6</i>	21.2	28.1	36.2	45.1	54.4	63.4	71.6
65-69	<i>3.7</i>	<i>5.3</i>	<i>7.5</i>	<i>10.5</i>	<i>14.6</i>	<i>19.9</i>	26.5	34.4	43.2	52.5	61.6
70-74	<i>2.4</i>	<i>3.4</i>	<i>4.9</i>	<i>7.0</i>	<i>9.8</i>	<i>13.7</i>	<i>18.7</i>	25.0	32.6	41.3	50.5
75-79	<i>1.5</i>	<i>2.2</i>	<i>3.2</i>	<i>4.6</i>	<i>6.5</i>	<i>9.2</i>	<i>12.8</i>	<i>17.5</i>	23.6	30.9	39.4
80-84	<i>1.0</i>	<i>1.4</i>	<i>2.1</i>	<i>3.0</i>	<i>4.2</i>	<i>6.0</i>	<i>8.5</i>	<i>11.9</i>	16.4	22.2	29.3
85-89	<i>0.6</i>	<i>0.9</i>	<i>1.3</i>	<i>1.9</i>	<i>2.7</i>	<i>3.9</i>	<i>5.6</i>	<i>7.9</i>	11.1	15.4	20.9
> 90	<i>0.4</i>	<i>0.6</i>	<i>0.8</i>	<i>1.2</i>	<i>1.8</i>	<i>2.5</i>	<i>3.6</i>	<i>5.2</i>	7.4	10.4	14.4

Bold and italic figures: "high risk", bold figures: "low risk", normal figures: "intermediate risk".

จะประเมินผลการรักษาอย่างไร

ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนอาจมาพบแพทย์ด้วยอาการและอาการแสดงที่แตกต่างกัน บางรายอาจมีอาการรุนแรงอันเกิดจากภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากโรค เช่น การเกิดกระดูกหัก อาการปวดหลังเรื้อรัง หรือบางรายอาจจะไม่มีอาการหรืออาการแสดงใดๆ เพียงแต่ตรวจพบว่ามี BMD ลดลงจากการตรวจด้วยเครื่อง DXA ดังนั้น การประเมินการรักษาผู้ป่วยแต่ละรายจึงมีความแตกต่างกันไป โดยทั่วไปนอกจากจะประเมินอาการ อาการแสดง และการตรวจร่างกายแล้ว แพทย์ควรทำการติดตามวัด BMD ทุก 1-2 ปี ภายหลังให้การรักษา²⁰

ในปัจจุบัน การติดตามการรักษาโดยการตรวจวัดดัชนีการสร้างหรือสลายกระดูก (bone marker) ยังไม่เป็นที่แพร่หลายทั้งนี้เนื่องจากค่าตรวจมีราคาแพงและตรวจได้เฉพาะในโรงเรียนแพทย์ อย่างไรก็ตาม การตรวจ bone marker นั้นยังอาจมีประโยชน์ในการติดตามผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีการลดลงของมวล

กระดูกอย่างรวดเร็ว (high bone turnover) เช่น โรคกระดูกพรุนจากการใช้ยา glucocorticoid (glucocorticoid-induced osteoporosis) ทั้งนี้เพื่อช่วยในการตัดสินใจเปลี่ยนแปลงการรักษาได้เร็วขึ้น เนื่องจากการติดตามการเปลี่ยนแปลงของ BMD ภายหลังการรักษาจะต้องใช้เวลาหลายเดือนจึงจะเห็นการเปลี่ยนแปลง²¹

ความหวังใหม่สำหรับการรักษาโรคกระดูกพรุน

โรคกระดูกพรุนภายหลังหมดประจำเดือน (postmenopausal osteoporosis) เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อยที่สุด สาเหตุที่สำคัญเกิดจากการขาดฮอร์โมน estrogen ซึ่งส่งผลให้เกิดการสลายกระดูกเพิ่มขึ้นในอัตราที่มากกว่าการสร้างกระดูก (bone formation) ความไม่สมดุลที่เกิดขึ้นส่งผลให้ BMD ลดลงและเกิดโรคขึ้น ยาที่ใช้ในการรักษาสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ ได้แก่ ยาที่ลดการสลายกระดูก (antiresorptive agent) และยาที่เพิ่มการสร้างของกระดูก (bone formative agent) ซึ่งที่ผ่านมาแม้ว่าผลของการรักษาจะดีในระดับหนึ่งแต่ก็ยังมียข้อจำกัดบางประการ อาทิเช่น ยาลดการสลายกระดูกบางกลุ่มสามารถยับยั้งกระบวนการปรับแต่งกระดูก (bone remodeling) ซึ่งลดการสลายกระดูกได้ดี แต่ก็มีผลลดการสร้างกระดูกได้เช่นกันจากการตรวจ bone marker^{22,23} นอกจากนี้ ยังพบว่าการกดกระบวนการปรับแต่งกระดูกเป็นระยะเวลานานอาจทำให้เกิดรอยร้าวขนาดเล็กและทำให้ความยืดหยุ่นของกระดูกเสียไป^{24,25} ส่วนยาเพิ่มการสร้างกระดูก เช่น parathyroid hormone (PTH 1-34) นั้น พบว่าสามารถเพิ่ม BMD ได้ดีมากโดยการเพิ่ม bone remodeling ซึ่งพบว่ามีผลที่กระบวนการสร้างกระดูกเป็นหลัก²⁶ ดังนั้น จะเห็นได้ว่าถ้ามีการพัฒนายาใหม่ที่มีผลลดการสลายกระดูกและเพิ่มการสร้างกระดูกในเวลาเดียวกัน น่าจะเป็นผลดียิ่งขึ้นในการรักษาโรคกระดูกพรุน ซึ่งปัจจุบันมียาที่สามารถออกฤทธิ์ทั้งลดการสลายกระดูกและเพิ่มการสร้างกระดูกในเวลาเดียวกัน ซึ่งได้แก่ Strontium ranelate

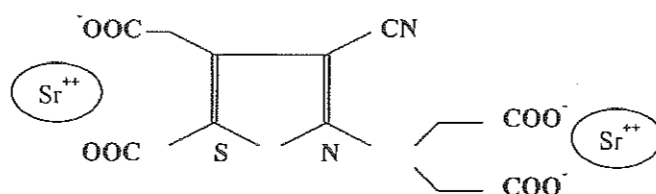
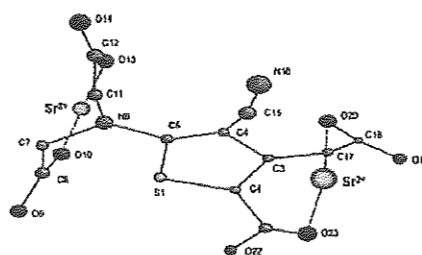
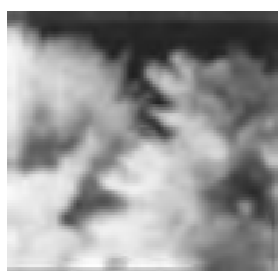
Strontium ranelate (SR)⁽²⁷⁻²⁹⁾

Strontium (Sr) เป็น trace element ที่มีอยู่ในธรรมชาติ โดยพบว่ามีส่วนประกอบทางเคมีคล้ายกับแคลเซียมและแมกนีเซียม สามารถพบได้ในอาหาร น้ำ ดิน สำหรับในร่างกายมนุษย์สามารถพบได้ในเนื้อเยื่อต่างๆ ในเลือด ฟัน และกระดูก โดยพบว่าระดับ Sr ในเลือดจะประมาณ $0.11 - 0.31 \mu\text{mol/L}$ ²⁷

ในปี ค.ศ. 1790 Adair Crawford ได้ค้นพบแร่ธาตุชนิดหนึ่งโดยตั้งชื่อว่า “strontiamite” ซึ่งตั้งชื่อตามตำแหน่งที่พบครั้งแรกที่เมืองตะกั่วที่เมือง Strontian ประเทศสก็อตแลนด์ จนกระทั่งปี ค.ศ. 1808 Davy สามารถแยก strontium chloride ออกมาได้ ซึ่งได้ใช้สัญลักษณ์ “Sr” จัดอยู่ในแร่ธาตุกลุ่ม 2 มี atomic number เท่ากับ 38 และมี atomic weight เท่ากับ 87.6 โดยประมาณ Lenherdt เป็นคนแรกที่พบและรายงานในปี ค.ศ. 1910 ว่า stable strontium มีผลต่อกระบวนการสร้างและกระบวนการสลายกระดูก นอกจากนี้ มีการศึกษาของ Shorr และ Carter (ค.ศ. 1952) ซึ่งเชื่อว่าน่าจะเป็นการศึกษาที่สำคัญที่ทำให้เกิดความสนใจในการนำ Sr มาใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน โดยได้แสดงให้เห็นว่าภายหลังให้

สารประกอบ strontium lactate สามารถทำให้เกิดกระดูกของแคลเซียมที่กระดูกมากกว่าการให้แคลเซียมอย่างเดียว³⁰ หลังจากนั้นไม่นานก็มีการรายงานการใช้ strontium lactate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนซึ่งสามารถทำให้ลด bone pain ได้³¹

SR (S12911)^{27,28,32} เป็น divalent strontium derivative ประกอบด้วย stable non-radioactive strontium 2 อะตอมและ organic moiety (renelic acid) ซึ่งมีชื่อทางเคมีคือ 5-bis(carboxymethyl)amino(-2-carboxy4-cyano-3-thiophenacetic acid di-strontium salt [C₁₁H₆N₂O₃S.Sr₂] โดยมีการสังเคราะห์ครั้งแรกในปี ค.ศ 1988 และได้เริ่มทำการศึกษา clinical trial ใน phase 1, 2 และ 3 ในปีค.ศ. 1991, 1992 และ 1996 ตามลำดับ สำหรับ strontium content ใน SR เท่ากับ 34.1% และมี molecular weight เท่ากับ 513.49 โดยมีโครงสร้างและลักษณะดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1. ลักษณะและโครงสร้างของ SR

จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่า strontium มี bioavailability 27% ในขณะที่ ranelic acid มี bioavailability 2.5% SR มี half life ประมาณ 62 ชั่วโมง Ranelic acid มีคุณสมบัติในการละลายไขมันได้ต่ำ ทำให้ดูดซึมได้ค่อนข้างน้อย พบว่า 80% จะถูกขับออกทางไต แต่มีบทบาทสำคัญในการออกฤทธิ์ของ SR โดยส่งผลให้เพิ่ม bioavailability ของ strontium²⁷ จากการศึกษาพบว่า การให้ SR ร่วมกับแคลเซียมจะทำให้การดูดซึมลดลง 60 -70% ทั้งนี้เนื่องจากการดูดซึม SR ที่ลำไส้จะผ่านกลไกเดียวกับแคลเซียม จึงเกิดการแย่งการดูดซึมซึ่งกันและกัน นอกจากนี้ การออกฤทธิ์ของ SR จะแบ่งเป็น 2 ระยะโดยพบว่าในระยะแรก (short term) SR จะอยู่ที่บริเวณของ hydroxyl apatite crystal เป็นส่วนใหญ่ หลังจากนั้น (long term) SR บางส่วนจะมีการแลกเปลี่ยนกับแคลเซียมในกระดูกและ mineral อื่นๆในกระดูกและสามารถอยู่

ในกระดูกได้นานซึ่งบางรายงานพบว่าสามารถอยู่ได้เป็นปี สำหรับ SR ส่วนที่ไม่อยู่ในกระดูกจะถูกขับออกทางไตและอุจจาระ³³

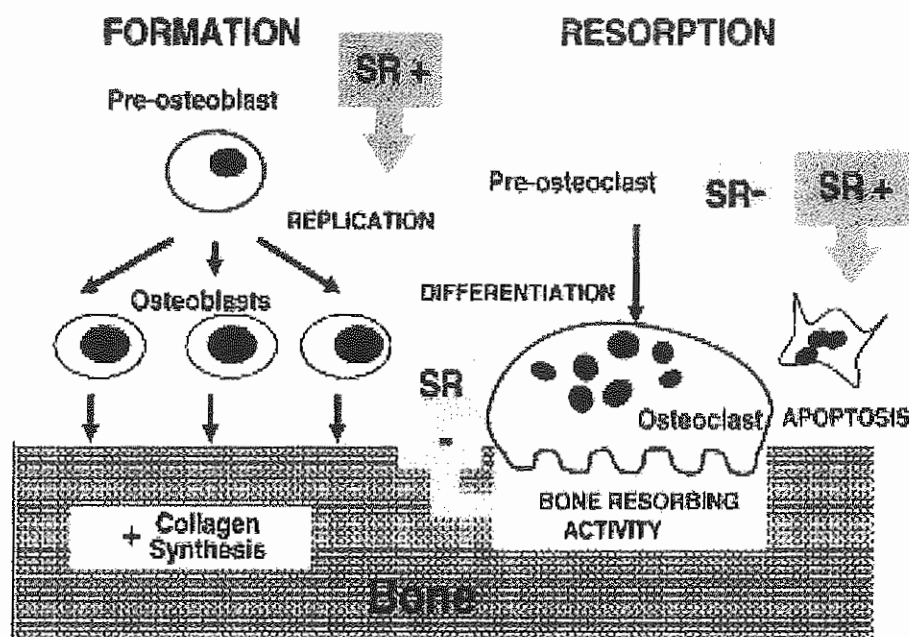
ผลของ SR ต่อกระดูก

การศึกษาในหลอดทดลองและการเพาะเลี้ยงเซลล์

SR สามารถเพิ่มการสร้างกระดูกและลดการสลายกระดูก²⁹ โดยกลไกดังนี้ (รูปที่ 2)

กลไกการเพิ่มการสร้างกระดูก

- สามารถเพิ่ม replication ของเซลล์ pre-osteoblast ทำให้เซลล์ osteoblast เพิ่มขึ้นซึ่งช่วยในการสร้างกระดูก³⁴
- ช่วยในการสร้าง bone matrix, bone collagen โดยไม่มีผลต่อกระบวนการ mineralization ของกระดูก^{34,35}
- เพิ่ม alkaline phosphatase activity ซึ่งเป็น marker ที่สำคัญของกระบวนการ differentiation ของเซลล์ osteoblast



รูปที่ 2. กลไกการออกฤทธิ์ของ SR

กลไกการลดการสลายกระดูก

- จากการเพาะเลี้ยงเซลล์ พบว่าลด osteoclast activity ได้ 30% ทำให้ลดการสลายกระดูก^{36,37}

- ลดกระบวนการ differentiation ของเซลล์ osteoclast ส่งผลให้ลดจำนวน mature osteoclast โดยเชื่อว่าผ่านกลไก carbonic anhydrase II pathway และ vitronectin receptor³⁷
- กระตุ้นการเกิด osteoclast apoptosis โดยเชื่อว่าผ่านกลไก calcium-sensing receptor ซึ่งพบได้ที่เซลล์ osteoclast ทำให้เกิดการตายของเซลล์ osteoclast^{38,39} นอกจากนั้นยังพบกลไกอื่นๆในเซลล์กระดูกที่ยังไม่ทราบถึงการออกฤทธิ์ที่ชัดเจน²⁹ ได้แก่
 - SR กระตุ้น calcium-sensing receptor ซึ่งส่งผลกระตุ้นการสร้าง inositol phosphate 3 (IP-3) และ กระตุ้น mitogen-activated protein kinase (MAPK) signalling
 - SR อาจะออกฤทธิ์ที่เซลล์ osteoblast โดยผ่าน extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling pathway เป็นผลให้กระตุ้น cyclooxygenase-2 (COX)-2 และ การสร้าง prostaglandin E2 (PGE2)

การศึกษาในสัตว์ทดลอง

- การศึกษาในหนูถีบจักรโตเต็มวัยพบว่า SR (200-1800 มก/กก/วัน นาน 104 สัปดาห์) สามารถเพิ่มการสร้างกระดูกและลดการสลายกระดูกที่กระดูกสันหลัง ส่งผลให้ BMD เพิ่มขึ้น⁴⁰
- การให้ SR (225-900 มก/กก/วัน นาน 104 สัปดาห์) ในหนูขาวโตเต็มวัย โดยศึกษาที่กระดูก tibia พบว่าสามารถเพิ่ม trabecular thickness และ number และลด trabecular separation ที่ tibial metaphysis นอกจากนั้น การศึกษานี้ยังพบการเพิ่มขึ้นของ BMD ที่กระดูกสันหลังและกระดูก femur⁴⁰
- การศึกษาในลิง (*Macaca fascicularis*) พบว่า SR (0.39-2.91 mmol Sr/กก/วัน นาน 6 เดือน) สามารถลดการสลายกระดูก alveolar ซึ่งเป็นกระดูกที่มี bone remodeling ในสัดส่วนที่สูง⁴¹
- การศึกษาในหนูขาวที่ตัดรังไข่ (ovarectomized rats) พบว่า SR (0.30-1.20 mmol Sr/กก/วัน นาน 8 สัปดาห์) สามารถลดการสลายกระดูกได้ ในขณะที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงการสร้างกระดูก⁴² นอกจากนั้น ยังมีการศึกษาในหนูที่ถูกบังคับให้เลื่อนไหวน้ำได้โดยการใส่เฟือก พบว่า SR (3.1 mmol Sr/กก/วัน นาน 10 วัน) สามารถเพิ่มระดับ bone specific alkaline phosphatase (ซึ่งเป็น marker สำหรับการสร้างกระดูก) และลดระดับ hydroxyproline ในปัสสาวะ (ซึ่งเป็น marker สำหรับการสลายกระดูกbone) ได้⁴³

การศึกษาทางคลินิก

Phase 2 clinical trial: dose-ranging studies (PREVOS and STRATOS)⁴⁴

PREVOS study (PREVention Of early postmenopausal bone loss by SR)

เป็นการศึกษาในสตรีที่เริ่มหมดประจำเดือนที่ยังไม่เกิดโรคกระดูกพรุนในประเทศเบลเยียมและฝรั่งเศสจำนวน 160 คน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาขนาดยาของ SR ที่น้อยที่สุดที่มีประสิทธิผลในการรักษา การศึกษานี้ได้ให้ยาในขนาด 125มก/วัน, 500 มก/วัน และ 1 กรัม/วัน เปรียบเทียบกับยาหลอก ทำการวัด BMD ทุก 6 เดือนจนครบ 2 ปี และวัดระดับ biochemical bone marker ผลการศึกษาพบว่า SR ในขนาด 1 กรัม/วัน เป็นปริมาณที่ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ BMD สูงสุด โดยพบว่าที่ตำแหน่ง lumbar spine

(L2-4), femoral neck และ total hip เพิ่มขึ้น 5.53, 2.46 และ 3.21% ตามลำดับ ระดับ bone specific alkaline phosphatase สูงขึ้นในทุกกลุ่มที่ได้รับ SR และสูงสุดในกลุ่มที่ได้รับขนาด 1 กรัม/วัน แต่ไม่พบความแตกต่างของระดับ osteocalcin และ urinary cross-linked C-terminal telopeptide ของ type I collagen เมื่อสิ้นสุดการศึกษา นอกจากนี้ การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของระดับ calcium, strontium, 25-hydroxy vitamin D หรือ PTH รวมทั้งผลข้างเคียงเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

STRATOS study (STRontium Administration for TReatment of OSteoporosis)^(44,45)

เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีโรคกระดูกพรุนหลังหมดประจำเดือนใน 31 ศูนย์ในประเทศแถบยุโรป จำนวน 353 คนที่มีอายุระหว่าง 45-78 ปีและมีกระดูกสันหลังหักอย่างน้อย 1 ครั้งร่วมกับมีระดับ LS-BMD < -2.4 SD (0.842 กรัม/ซม²) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาขนาดยาของ SR ที่น้อยที่สุดที่มีประสิทธิผลในการรักษา โดยการศึกษาได้ให้ยาในขนาด 500 มก/วัน, 1 กรัม/วัน และ 2 กรัม/วัน เปรียบเทียบกับยาหลอก ทำการวัด BMD ทุก 6 เดือนจนครบ 2 ปี และวัดระดับ biochemical bone marker รวมทั้งได้มีการตรวจ X-ray กระดูกสันหลังร่วมด้วยทุก 1 ปี ผลการศึกษาพบว่า BMD ที่ lumbar spine และ femoral neck เพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่ได้รับ โดยพบ BMD สูงสุดในกลุ่มที่ได้รับ SR ในขนาด 2 กรัม/วัน และมีอัตราการเพิ่มขึ้นของ BMD ที่ตำแหน่ง lumbar spine และ femoral neck ต่อปีเท่ากับ 7.3 และ 3.1% ตามลำดับ พบว่าระดับ bone specific alkaline phosphatase สูงขึ้นในทุกกลุ่มที่ได้รับ SR และ urinary type I collagen cross-linked N- telopeptide pyridinoline (NTX) ลดลงในกลุ่มที่ได้รับ SR 1 กรัม/วัน และ 2 กรัม/วัน แต่ไม่พบความแตกต่างของระดับ osteocalcin เมื่อสิ้นสุดการศึกษา นอกจากนั้น การศึกษานี้พบว่าเมื่อเข้าสู่ปีที่สองของการรักษา กลุ่มที่ได้รับ SR ขนาด 500 มก/วัน และ 2 กรัม/วัน สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ได้ 49 และ 44% ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม เมื่อสิ้นสุดการศึกษาระยะเวลา 2 ปี ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับ SR จะมีระดับแคลเซียมต่ำกว่า แต่เป็นเพียงชั่วคราว นอกจากนั้นยังพบระดับ creatinine phosphokinase (CPK) สูงขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ SR 1 กรัม/วัน และ 2 กรัม/วัน แต่ไม่พบความผิดปกติทางคลินิก

จากผลการศึกษาใน phase 2 ทำให้สรุปได้ว่าขนาดของ SR ที่มีประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดกระดูกพรุนแล้วควรเป็นขนาด 2 กรัม/วัน

Phase 3 clinical trials:

SOTI study (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention)⁴⁶

เป็นการศึกษาในสตรีที่มีโรคกระดูกพรุนหลังหมดประจำเดือนจำนวน 1649 คน ใน 72 ศูนย์ ใน 11 ประเทศแถบยุโรปและประเทศออสเตรเลีย โดยมีเกณฑ์คัดเลือกคือต้องมีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ต้องหมดประจำเดือนมาแล้วอย่างน้อย 5 ปี มีประวัติกระดูกสันหลังหักอย่างน้อย 1 ครั้งร่วมกับมี LS-BMD ต่ำกว่า 0.84 กรัม/ซม² (วัดโดยเครื่อง Hologic) โดยก่อนเข้าการศึกษาผู้ป่วยทุกรายจะได้รับแคลเซียมและวิตามินดี

จนมีระดับเพียงพอ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อดูผลของ SR ในการป้องกันการหักของกระดูกสันหลัง ผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้ได้รับ SR 2 กรัม/วัน หรือยาหลอก ได้รับการตรวจ BMD ทุก 6 เดือนและได้รับการตรวจ X-ray กระดูกสันหลังทุก 1 ปี ทำการศึกษาเป็นระยะเวลา 3 ปี ผลการศึกษาพบว่า BMD ที่ lumbar spine, femoral neck และ total hip เพิ่มขึ้น 12.7, 7.2 และ 8.6% ตามลำดับเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา และมี BMD ที่ lumbar spine, femoral neck และ total hip สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก 14.4, 8.3 และ 9.8% ตามลำดับ เนื่องจาก SR สามารถสะสมในกระดูกและมีผลต่อการวัด BMD ดังนั้น การคำนวณโดยอาศัยผลของ ปริมาณ SR ในกระดูกพบว่า BMD ที่ lumbar spine เพิ่มขึ้นจากก่อนการรักษาและสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา หลอก 6.8 และ 8.1% ตามลำดับ

การศึกษานี้พบว่า SR 2 กรัม/วัน สามารถลดการหักใหม่ของกระดูกสันหลังที่ 1 และ 3 ปีได้ 49 และ 41% ตามลำดับ และสามารถลด clinical หรือ symptomatic vertebral fracture ที่ 1 และ 3 ปีได้ 52 และ 38% ตามลำดับ โดยมี number needed to treat เท่ากับ 9 (ให้การรักษา 9 คนสามารถป้องกันการหักของ กระดูกสันหลังได้ 1 คน) ผลการศึกษาพบว่าสามารถลดหักของกระดูกอื่น ๆ นอกเหนือจากกระดูกสันหลัง (non-vertebral fracture) ได้ 10% แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนั้น ยังสามารถลดอาการปวดหลังและ ป้องกันไม่ให้เตียงลงได้ดีกว่ากลุ่มยาหลอก SR สามารถเพิ่ม marker ของการสร้างกระดูก (bone specific alkaline phosphatase) และลด C-telopeptide crossed-links ได้ดีกว่ายาหลอก สำหรับผลข้างเคียงพบว่ากลุ่ม ที่ได้รับ SR จะมีอาการท้องเสียบ่อยกว่ายาหลอก (6.1 เทียบกับ 3.6%) แต่ส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรงและ พบความแตกต่างในช่วง 3 เดือนแรกของการศึกษา ส่วนผลข้างเคียงอื่น ๆ ไม่แตกต่างจากยาหลอก

TROPOS (TReatment Of Peripheral OSteoporosis Study)⁽⁴⁷⁾

เป็นการศึกษาในสตรีที่มีโรคกระดูกพรุนหลังหมดประจำเดือนจำนวน 5091 คน ใน 75 ศูนย์ ใน 11 ประเทศแถบยุโรปและประเทศออสเตรเลีย โดยมีเกณฑ์คัดเลือกคือมี FN-BMD ต่ำกว่า 0.60 กรัม/ซม² (วัดโดยเครื่อง Hologic) หรือ T-score ≤ -2.5 SD มีอายุตั้งแต่ 74 ปีขึ้นไปหรืออายุระหว่าง 70-74 ปีร่วมกับ มีปัจจัยเสี่ยงของการกระดูกหัก ได้แก่ ประวัติการเกิดกระดูกหักมาก่อนหลังหมดประจำเดือน อาศัยอยู่ใน บ้านพักคนชรา มีประวัติหกล้มบ่อยหรือมีประวัติมารดา มีกระดูกหักที่สะโพก สันหลังหรือข้อมือ โดยก่อน เข้าการศึกษาผู้ป่วยทุกรายจะได้รับแคลเซียมและวิตามินดีจนมีระดับเพียงพอ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อดูผลของ SR ในการป้องกันการหักของกระดูกอื่น ๆ นอกเหนือจากกระดูกสันหลัง รวมทั้งความ ปลอดภัยของการใช้ยา ผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้ได้รับ SR 2 กรัม/วัน หรือยาหลอก ได้รับการตรวจ BMD ทุก 6 เดือน และได้รับการตรวจ X-ray กระดูกสันหลังทุก 1 ปี สำหรับการหักของกระดูกอื่น ๆ นอกเหนือจาก กระดูกสันหลัง นั้นจะใช้ผลรายงานจากแพทย์แต่ละสถาบันตามประวัติการเข้ารับการรักษาที่แผนกฉุกเฉิน ประวัติเข้าอนโรคในโรงพยาบาล ผลตรวจ X-ray โดยทำการศึกษาเป็นระยะเวลา 3 ปี ผลการศึกษา พบว่า BMD ที่ femoral neck และ total hip เพิ่มขึ้น 5.7 และ 7.1% ตามลำดับเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา และสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก 8.2 และ 9.8% ตามลำดับ

การศึกษานี้พบว่า SR 2 กรัม/วัน สามารถลดการหักทั้งหมดของกระดูกอื่น ๆ นอกเหนือจากกระดูกสันหลังได้ 16% และสามารถลดการหักของกระดูกอื่น ๆ ส่วนใหญ่ นอกเหนือจากกระดูกสันหลัง (สะโพก ข้อมือ เขิงกราน ก้นกบ และซี่โครง ไหล่ปลาร้า หรือ humerus) ได้ 19% สำหรับกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (อายุมากกว่า 74 ปี และมี FN BMD ≤ -3 SD) จำนวน 1977 คน พบว่าสามารถลดการหักของกระดูกสะโพกได้ 36% ในการศึกษา SR สามารถลดการหักใหม่ของกระดูกสันหลังได้เช่นเดียวกับ SOTI study โดยพบว่าสามารถลดได้ 45 และ 39% ในปีแรกและ 3 ปีตามลำดับ และยังพบว่าผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกสันหลังหักมาก่อน SR สามารถป้องกันการหักครั้งแรกได้ถึง 45% ส่วนในรายที่เคยหักมาแล้วสามารถลดการหักซ้ำได้ 32% สำหรับผลข้างเคียงในการศึกษานี้พบว่ามีอาการคลื่นไส้และท้องเสียบ่อยกว่ายาหลอก แต่พบในช่วง 3 เดือนแรกของการศึกษา รวมทั้งพบระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ ฟอสฟอรัสสูง และระดับ PTH ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ทั้งนี้เชื่อว่าเกิดจากการที่ยาออกฤทธิ์ที่ calcium-sensing receptor อย่างไรก็ตามไม่พบว่ามีผลสำคัญทางคลินิก

SOTI Plus TROPOS⁽⁴⁸⁾

การศึกษานี้เป็นการนำข้อมูลจากการศึกษา SOTI และ TROPOS มาวิเคราะห์ร่วมกัน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อต้องการศึกษาว่าผลในการลดการหักของกระดูกนั้นมีความสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ เช่น อายุ ประวัติการเกิดกระดูกหักมาก่อน ประวัติกระดูกหักในครอบครัว BMD และ BMI ก่อนการรักษา หรือประวัติการสูบบุหรี่ โดยมีจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 5082 คน (2,536 คนได้รับ SR 2 กรัม/วัน และอีก 2,546 คนได้รับยาหลอก) อายุเฉลี่ย 74 ปี ติดตามผลเป็นเวลา 3 ปี ผลการศึกษาพบว่า SR สามารถลดการหักของกระดูกสันหลังและกระดูกอื่น ๆ นอกเหนือจากกระดูกสันหลังได้ 40 และ 15% ตามลำดับ ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อแยกตามกลุ่มอายุพบว่า SR สามารถลดการหักของกระดูกสันหลังของกลุ่มอายุ <70, 70-80 และ ≥ 80 ปี ได้ 37, 42 และ 32% ตามลำดับ นอกจากนี้ พบว่าสามารถลดการเกิดการหักของกระดูกสันหลังในกลุ่มที่มี T-score > -2.5 และ ≤ -2.5 SD ได้ 72 และ 39% ตามลำดับ ผลการศึกษานี้ไม่พบว่าปัจจัยประวัติครอบครัว ระดับ BMI หรือประวัติสูบบุหรี่จะมีผลต่อการลดการหักของกระดูก การศึกษานี้พบว่าทั้งกลุ่มที่ได้รับ SR และยาหลอก อุบัติการณ์ของการหักของกระดูกสันหลังเพิ่มขึ้นตามจำนวนครั้งของการเกิดกระดูกหักมาก่อน โดย SR สามารถลดการเกิดการหักของกระดูกสันหลังได้ 48% ในผู้ที่ไม่เคยเกิดกระดูกหักมาก่อน และลดได้ 45 และ 33% ในผู้ที่เคยหักมา 1 ครั้งและตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไปตามลำดับ โดยสรุปการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าประสิทธิผลของ SR ในการลดการหักของกระดูกสันหลัง ไม่ขึ้นกับปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่ส่งผลให้เกิดโรคกระดูกพรุน

เอกสารอ้างอิง

1. Conference Report from the Consensus Development Conference. Am J Med 1993;94:646-50.
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. JAMA 2001;285:785-95.

3. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267-76.
4. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.
5. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609-17.
6. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.
7. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
8. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52.
9. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporosis Int* 2000;11:83-91.
10. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-41.
11. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-9.
12. Ross PD, Davis JW, Vogel JM, Wasnich RD. A critical review of bone mass and the risk of fractures in osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1990;46:149-61.
13. Ongphiphadhanakul B, Saetung S, Rajatanavin R. Cost-effective analysis of bone mineral density screening strategies for osteoporosis in Thai postmenopausal women. Program of the 12th Annual Meeting of the endocrine Society of Thailand, Bangkok, 2000;p 48.
14. Koh LK, Sedrine WB, Torralba TP, et al. A simple tool to identify Asian women at increase risk of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001;12:699-705.
15. Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Nguyen TV. Development and validation of a new clinical risk index for prediction of osteoporosis in Thai women. *J Med Assoc Thai* 2004;87:910-6.
16. Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Clinical risk indices, prediction of osteoporosis, and prevention of fractures: Diagnostic consequence and costs. *Osteoporos Int* 2005;16:1444-50.
17. Geater S, Leelawattana R, Geater A. Validation of the OSTA index for discriminating between high and low probability of femoral neck and lumbar spine osteoporosis among Thai postmenopausal women. *J Med Assoc Thai* 2004;87:1286-92.
18. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359:1929-36.
19. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-41.

20. Lenchik L, Kiebzak GM, Blunt BA. What is the role of serial bone mineral density measurements in patient management? *J Clin Densitom* 2002;5(Suppl 2):S29-38.
21. Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH III, et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporos Int* 2000;11:467-80.
22. Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone disease. *Science* 2000;289:1508-14.
23. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005;20:177-84.
24. Mashiba T, Turner CH, Hirano T, et al. Effects of high-dose etidronate treatment on microdamage accumulation and biomechanical properties in beagle bone before occurrence of spontaneous fractures. *Bone* 2001;90:271-8.
25. Odvina CV, Xerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-301.
26. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
27. Nielsen SP. The biological role of strontium. *Bone* 2004;35:583-8.
28. Reginster JY, Deroisy R, Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today (Barc)* 2003;39:89-101.
29. Marie PJ. Strontium ranelate: A physiological approach for optimizing bone formation and resorption. *Bone* 2006;38(Suppl 2):S10-14.
30. Shorr E, Carter AC. The usefulness of strontium as an adjuvant to calcium in the mineralization of the skeleton in man. *Hosp Joint Dis* 1952;13:59-66.
31. McCaslin FE, Janes HM. The effect of strontium lactate in the treatment of osteoporosis. *Proc Mayo Clinic* 1959;34:329-34.
32. Marie PJ, Ammann P, Rey BC. Mechanism of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001;69:121-9.
33. Fogelman I, Blake GM. Strontium ranelate for the treatment of osteoporosis. *BMJ* 2005;330:1400-1.
34. Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone* 1996;18:517-23.
35. Barbara A, Delannoy P, Denis BG, Marie PJ. Normal matrix mineralization induced by strontium ranelate in MC3T3-E1 osteogenic cells. *Metabolism* 2004;53:532-7.
36. Takahashi N, Sasaki T, Tsouderos Y, Suda T. S12911-2 inhibits osteoclastic bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res* 2003;18:1082-7.
37. Baron R, Tsouderos Y. In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol* 2002;450:11-7.
38. Mentaverri R, Hurtel-Lemaire AS, Wattel A, Kamel S, Brown EM, Brazier M. Calcium-sensing receptor mediates strontium ranelate-induced osteoclast apoptosis. *Bone* 2005;36(Suppl 2):S403 [Abstract P592-Su].
39. Hurtel-Lemaire AS, Mentaverri R, Wattel A, Kamel S, Brazier M. Protein kinases C are involved in strontium ranelate-induced osteoclast apoptosis. *Bone* 2005;36(suppl 2):S401 [Abstract P586-Su].
40. Delannoy P, Bazot D, Marie PJ. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. *Metabolism* 2002;51:906-11.

41. Ammann P, Shen V, Robin B, Mauras Y, Bonjour JP, Rizzoli R. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res* 2004;19:2012-20.
42. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen deficient rats. *J Bone Miner Res* 1993;8:607-15.
43. Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. S12911-2 reduces bone loss induced by short-term immobilization in rats. *Bone* 2003;33:115-23.
44. Reginster JY, Meunier PJ. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 3):S56-65.
45. Meunier PJ, Slosman DO, Demas PD, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal women vertebral osteoporosis – A 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060-6.
46. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.
47. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-22.
48. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res* 2006;21:536-42.

ข้อพิจารณาทางเภสัชเศรษฐศาสตร์เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ
ในการคัดเลือกยาสำหรับเภสัชกรโรงพยาบาล
(Pharmacoeconomic Considerations to Improve Efficiency in
Drug Selection for Hospital Pharmacist)

ผศ.ดร. นุศราพร เกษสมบุรณ์

ภาควิชาเภสัชศาสตร์สังคมและการบริหาร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Abstract

Within the present status of budget allocated to health system, we do not have enough resources to do everything we want to do. Consequently, we need the most appropriate strategy or tool to help deciding how to allocate resources to those activities that meet our goals. Pharmacoeconomics aims to help set decisions to promote efficiency. The advantage of undertaking pharmacoeconomics is to be able to measure costs and benefits of various decisions and trade-offs between clinical and economic outcomes. Hospital pharmacists should use pharmacoeconomics to assist their decision making involving hospital drug selection and how medicines can be used in the most cost-effective way. Some considerations should be concerned when referring to the pharmacoeconomic studies whether the study reports include costs and outcomes, comparing the new therapy with the existing one (e.g., the most widely used drug therapy in the setting concerned), presenting costs and consequences in incremental ratio, and estimation of the relevant budgets and the impact on each adopted therapy.

บทคัดย่อ

ภายใต้สถานะทางงบประมาณปัจจุบันที่จัดสรรให้แก่ระบบสุขภาพ คงไม่สามารถทำในสิ่งที่ต้องการได้ทั้งหมด ดังนั้น เราจึงต้องการวิธีการหรือเครื่องมือที่เหมาะสมที่สุดเพื่อช่วยในการตัดสินใจว่าจะจัดสรรทรัพยากรอย่างไรจึงจะบรรลุและสอดคล้องกับวัตถุประสงค์ที่ตั้งไว้ เภสัชเศรษฐศาสตร์เป็นศาสตร์ที่พัฒนาขึ้นเพื่อช่วยให้การตัดสินใจเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ ประโยชน์ที่เกิดจากการใช้เภสัชเศรษฐศาสตร์คือการที่สามารถวัดต้นทุนและผลได้ของทางเลือกต่างๆ รวมทั้งผลเสียที่อาจเกิดขึ้นในประเด็นผลลัพธ์ทางคลินิกและเศรษฐศาสตร์ เภสัชกรโรงพยาบาลควรจะใช้เภสัชเศรษฐศาสตร์เพื่อช่วยการตัดสินใจในการคัดเลือกยาเข้าโรงพยาบาล ตลอดจนการพิจารณาแนวทางการใช้ยาให้คุ้มค่าต้นทุนและเกิดประสิทธิผลสูงสุด การใช้ข้อมูลทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ที่รายงานไว้มีข้อควรคำนึงถึงหลายประการ เช่น การศึกษานั้นมีการรายงานข้อมูลทั้งด้านต้นทุนและผลลัพธ์ หรือไม่ มีการเปรียบเทียบการรักษาด้วยวิธีใหม่กับการรักษาที่เป็นที่ยอมรับในปัจจุบัน (ตัวอย่างคือ การใช้ยาที่นิยมมากที่สุดในการรักษาที่ศึกษา) นอกจากนี้ ควรนำเสนอข้อมูลด้านต้นทุนและผลลัพธ์ในรูปแบบอัตราส่วนเพิ่ม และจัดทำประมาณการงบประมาณที่จะต้องใช้จ่ายและผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นเมื่อเปลี่ยนการรักษาจากเดิมเป็นวิธีใหม่

2. หลักการประเมินต้นทุน

ต้นทุนความเจ็บป่วย (cost of illness) ประกอบด้วยต้นทุน 3 ประเภทดังนี้

2.1 ต้นทุนตรง (direct cost)

2.1.1 ต้นทุนตรงทางการแพทย์ (direct medical cost) เช่น ต้นทุนค่ายา ค่าตรวจรักษา วัสดุทางการแพทย์ รวมทั้งค่าแรงเจ้าหน้าที่ทางการแพทย์

2.1.2 ต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost) เช่น ค่าเดินทางของผู้ป่วยและญาติ ค่าอาหารของผู้ป่วยและญาติ เป็นต้น

2.2 ต้นทุนทางอ้อม (indirect cost) แบ่งเป็น

2.2.1 ต้นทุนที่เกิดจากความเจ็บป่วย (morbidity) ได้แก่ การสูญเสียรายได้เนื่องจากการเจ็บป่วย ความพิการ เป็นต้น

2.2.2 ต้นทุนที่เกิดจากการตายก่อนวัยอันควร (mortality) ได้แก่ การสูญเสียรายได้เนื่องจากการตายก่อนวัยอันควร เป็นต้น

2.3 ต้นทุนที่จับต้องไม่ได้ (intangible cost) เช่น ความเจ็บปวด ความเครียด ความทุกข์ทรมานจากการเจ็บป่วย

ข้อมูลต้นทุนอาจจะรวบรวมไปพร้อมกับการทำการวิจัยทางคลินิก โดยทั่วไปจะดำเนินการเก็บข้อมูลต้นทุนในการวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3 (ศึกษากลุ่มประชากรผู้ป่วยขนาดใหญ่ ประมาณ 1,000-2,000 ราย และเปรียบเทียบความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา รวมทั้งรวบรวมอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นได้ทั่วไป) นอกจากนี้อาจทำการศึกษาด้านต้นทุนโดยการรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากรายงานการวิจัยทางคลินิก

สิ่งที่สำคัญในการประเมินต้นทุนคือ การกำหนดมุมมอง (perspective) โดยทั่วไปการกำหนดมุมมองแบ่งได้เป็น มุมมองของผู้ป่วย มุมมองขององค์กรสุขภาพในฐานะผู้ให้บริการ มุมมองขององค์กรสุขภาพในฐานะผู้ซื้อบริการ และมุมมองทางด้านสังคม ในการประเมินผลทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ของกิจกรรมหนึ่งๆ ถ้าใช้มุมมองที่ต่างกัน ผลที่ได้ก็就会有ความแตกต่างกัน ตัวอย่างเช่น ต้นทุนของระบบสุขภาพในการตรวจติดตามระดับยาในเลือดอาจจะไม่แตกต่างกันมากในด้านค่าตรวจวิเคราะห์จากห้องปฏิบัติการขนาดใหญ่หรือคลินิกแพทย์ที่ให้บริการ แต่จะมีความแตกต่างกันในด้านของค่าเดินทางของผู้ป่วย

ขั้นตอนการระบุรายละเอียดของต้นทุน อาจไม่นำต้นทุนในหมวดที่มีการใช้ร่วมกันในทุกทางเลือกของการรักษามาคำนวณ เนื่องจากในที่สุดจะถูกหักออกเท่ากัน และในทางเศรษฐศาสตร์จะให้ความสนใจกับต้นทุนส่วนเพิ่ม (หมายถึงมูลค่าต้นทุนที่เพิ่มขึ้นเมื่อเกิดผลลัพธ์เพิ่มขึ้น 1 หน่วย หรือเรียกว่า incremental cost) มากกว่าต้นทุนเฉลี่ย (average cost)

โครงการด้านการดูแลสุขภาพ มักจะมีต้นทุนเกิดขึ้นเป็นระยะเวลามากกว่า 1 ปี ทำให้ช่วงเวลาของการดำเนินงานในแต่ละโครงการที่เป็นทางเลือกนั้นมีความแตกต่างกัน ดังนั้น เวลาจึงเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญ ในการคำนวณต้นทุน ต้นทุนที่เกิดขึ้นทั้งหมดในปีที่ 1 จะนับเป็นปีฐานของการคำนวณ ซึ่งจะไม่มีการปรับค่า สำหรับต้นทุนที่เกิดขึ้นในอนาคตจะต้องคิดลดให้อยู่ในมูลค่าของปีฐาน ตัวอย่างเช่น เงินต้น 1,000 บาทในปีที่ 1 มีมูลค่าเท่ากับ 1,000 บาท ในปีที่ 2 มีมูลค่าเท่ากับ 952 บาท และเท่ากับ 907

บาทในปีที่ 3 การกำหนดอัตราส่วนลดเพื่อใช้ในการปรับค่าเงิน ควรจะสอดคล้องกับทฤษฎีทางเศรษฐศาสตร์และ กฎระเบียบของรัฐบาล ต้นทุนที่ได้จากการประเมินผลทางเศรษฐศาสตร์ในอดีต หรือในต่างประเทศไม่สามารถที่จะนำมาวิเคราะห์ได้ทันทีในปัจจุบัน ควรจะทำการปรับค่าก่อนให้สอดคล้องกับบริบทที่ต้องการใช้ข้อมูล ต้นทุนค่าลงทุน (การลงทุนในที่นี้หมายถึง มูลค่าครุภัณฑ์ สิ่งปลูกสร้าง) ต้องคิดเป็นค่าเสื่อมราคาโดยเทียบจากอายุการใช้งาน เช่น เครื่องมือชิ้นหนึ่งราคาซื้อ 5,000 บาท อายุการใช้งาน 5 ปี ดังนั้น เมื่อใช้วิธีการคำนวณค่าเสื่อมราคาสินทรัพย์เส้นตรงค่าเสื่อมราคาต่อปีเท่ากับ 1,000 บาท โดยประมาณ

ในส่วนของผลลัพธ์นั้น ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนว่าควรปรับลดค่าหรือไม่ แต่ในทางปฏิบัติมักจะ ไม่ปรับค่าของผลลัพธ์ อย่างไรก็ตาม การที่ไม่ปรับลดค่าของผลลัพธ์น่าจะทำให้เกิดปัญหาโดยเฉพาะในกรณีของโครงการที่เกี่ยวข้องกับการป้องกันโรค (ซึ่งเป็นการลงทุนไปก่อน และใช้ระยะเวลานานกว่าที่จะเกิดผลลัพธ์)

3. วิธีการประเมินผลทางเภสัชเศรษฐศาสตร์

การประเมินทางด้านเภสัชเศรษฐศาสตร์นี้ เป็นการใช่วิธีการทางเศรษฐศาสตร์ในการเปรียบเทียบการใช้ยาหรือแบบแผนการรักษาเพื่อการตัดสินใจเลือกทางเลือกที่เหมาะสมที่สุด ดังนั้น จึงจำเป็นที่จะต้องมีการเปรียบเทียบทางเลือกต่างๆ ให้ครบถ้วน และในแต่ละทางเลือกต้องพิจารณาทั้ง 2 ด้านคือ ด้านต้นทุนและด้านผลลัพธ์ วิธีการประเมินผลทางเภสัชเศรษฐศาสตร์สามารถแบ่งได้เป็น 4 หลักตามลักษณะของผลลัพธ์ที่ศึกษา ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. วิธีการประเมินผลลัพธ์ทางเภสัชเศรษฐศาสตร์และแนวทางการตัดสินใจ

วิธีการประเมิน	ผลลัพธ์	แนวทางการตัดสินใจ
การวิเคราะห์ต้นทุนที่ต่ำที่สุด (cost-minimization analysis, CMA)	ทุกทางเลือกเกิดผลลัพธ์เหมือนกัน	ทางเลือกที่มีต้นทุนต่ำที่สุด
การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis, CEA)	ทุกทางเลือกมีหน่วยวัดผลลัพธ์ที่เหมือนกัน โดยใช้หน่วยวัดทางกายภาพ	ทางเลือกที่ใช้ต้นทุนส่วนเพิ่มที่ต่ำที่สุดในการเพิ่มประสิทธิผลขึ้น 1 หน่วย
การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis, CUA)	ทุกทางเลือกมีหน่วยวัดผลลัพธ์ที่เป็นอรรถประโยชน์	ทางเลือกที่ใช้ต้นทุนส่วนเพิ่มที่ต่ำที่สุดเมื่อในการทำให้ผลลัพธ์ดีขึ้น 1 หน่วยอรรถประโยชน์
การวิเคราะห์ต้นทุนผลประโยชน์ (Cost-benefit analysis, CBA)	ทุกทางเลือกมีหน่วยวัดผลลัพธ์ที่เป็นบาท	ทางเลือกที่ให้ผลประโยชน์สุทธิ (หรือผลได้ลบต้นทุน) สูงสุด

3.1 การวิเคราะห์ต้นทุนที่ต่ำที่สุด

CMA เป็นวิธีการที่ง่าย ไม่ซับซ้อน และเสียค่าใช้จ่ายน้อยที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการวิเคราะห์อื่น วิธีการนี้เหมาะสมสำหรับเปรียบเทียบ 2 ทางเลือกขึ้นไปที่มีผลลัพธ์เหมือนกัน และควรเลือกโครงการที่ใช้ต้นทุนน้อยที่สุด เพื่อที่จะใช้งบประมาณที่เหลือในการรักษาผู้ป่วยเพิ่มขึ้น หรือนำไปใช้ในแผนงานอื่น

CMA อาจจะนำมาใช้ในการเปรียบเทียบรายด้นแบบและยาสามัญ โดยมีสมมติฐานว่า ประสิทธิภาพของยาทั้ง 2 ประเภทไม่ต่างกัน หรือใช้ในการเปรียบเทียบยาชนิดเดียวกัน มีประสิทธิภาพเหมือนกันแต่มีรูปแบบยาแตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม ในทางปฏิบัติการประยุกต์ใช้วิธีการวิเคราะห์ชนิดนี้มีค่อนข้างจำกัด

3.2 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

CEA เป็นรูปแบบการประเมินผลทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ที่นิยมใช้ และการเพิ่มมิติการประเมินทางเศรษฐศาสตร์เข้าไปในการศึกษาวิจัยแบบ randomized controlled trial (RCT) จะทำให้ผลการศึกษามีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น ผลลัพธ์ที่วิเคราะห์ใน CEA ส่วนใหญ่จะแสดงเป็นหน่วยทางกายภาพ ตัวอย่างเช่น จำนวนอุบัติการณ์ที่ป้องกันได้ จำนวนผู้เสียชีวิต จำนวนผู้ป่วยด้วยอาการหัวใจวาย หน่วยทางกายภาพเหล่านี้นิยมใช้ตามค่าบ่งชี้ทางคลินิกหรือเป็นผลลัพธ์ระดับกลาง เช่น ระดับความดันโลหิตที่ลดลง ซึ่งบ่งชี้ถึงผลกระทบที่จะเกิดตามมา เช่น การเกิด stroke เป็นต้น

วิธีการนี้เหมาะสำหรับทางเลือกที่ดำเนินการแล้วเกิดผลลัพธ์ที่มีความจำเพาะ เช่น วิธีการลดการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายและปัญหาหลอดเลือดหัวใจ อย่างไรก็ตาม CEA จะใช้ในกรณีที่เราพิจารณา

ผลลัพธ์ในมิติเดียว โดยในแต่ละทางเลือกจะแสดงค่าเฉลี่ยในรูปอัตราส่วนต้นทุนผลลัพธ์ และความแตกต่างระหว่างแต่ละทางเลือกจะแสดงค่าเป็นอัตราส่วนเพิ่มของต้นทุนผลลัพธ์ หรือ incremental cost effectiveness ratios (ICERs) ซึ่งค่า ICERs เป็นข้อมูลที่ให้ประโยชน์ในการตัดสินใจเพื่อสรุปทางเลือกในการดำเนินงาน สามารถคำนวณ ICERs ได้จากสูตร

ต้นทุนของการรักษาแบบใหม่ลบด้วยต้นทุนการรักษาแบบเดิม = ต้นทุนที่เปลี่ยนแปลงไป

ผลลัพธ์ของการรักษาแบบใหม่ลบด้วยผลลัพธ์ของการรักษาแบบเดิม = ผลลัพธ์ที่เปลี่ยนแปลงไป

ICERs = ต้นทุนที่เปลี่ยนแปลงไปหารด้วยผลลัพธ์ที่เปลี่ยนแปลงไป

ตัวอย่างการศึกษาต้นทุนประสิทธิผลของการใช้และไม่ใช้ยาพ่นสเตียรอยด์ในผู้ป่วยโรคหืดระดับความรุนแรงน้อยและปานกลางในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยโรคหืดจำนวน 367 คนที่เข้ารับการรักษาระหว่าง 1 มิถุนายน 2544 ถึง 31 พฤษภาคม 2545 พบว่าต้นทุนรวมเฉลี่ยในมุมมองของผู้ป่วยโรคหืด (ผลรวมของต้นทุนทางตรงและต้นทุนทางอ้อม) กลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยาพ่นสเตียรอยด์ (1,560.59 บาท) ซึ่งต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาพ่นสเตียรอยด์ (3,442.40 บาท) อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$) ส่วนการวัดประสิทธิผลจากจำนวนวันที่ผู้ป่วยมีอาการจับหืด พบว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยาพ่นสเตียรอยด์มีค่าเฉลี่ย 1.00 วันต่อคน ซึ่งนานกว่ากลุ่มที่ใช้ยาพ่นสเตียรอยด์ที่มีค่าเฉลี่ย 0.27 วันต่อคน แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญ ($P > 0.05$) ICERs ของกลุ่มที่ใช้ยาพ่นสเตียรอยด์เปรียบเทียบกับไม่ได้ใช้ยาพ่นสเตียรอยด์ พบว่า การลดจำนวนวันที่มีอาการจับหืดลง 1 วัน กลุ่มที่ใช้ยาพ่นสเตียรอยด์จะต้องเสียเงินมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยาพ่นสเตียรอยด์ 2,577.82 บาท²

3.3 การวิเคราะห์ต้นทุน อรรถประโยชน์

CUA เป็นรูปแบบการวิเคราะห์หนึ่งในการประเมินผลทางเศรษฐศาสตร์ แต่มีขั้นตอนการวิเคราะห์ที่ยุ่งยากเมื่อเปรียบเทียบกับ CMA หรือ CEA วิธีของ CUA เหมาะที่จะใช้ในกรณีที่ผลกระทบต่อสุขภาพที่เกิดขึ้นสามารถวัดได้ทั้งเชิงปริมาณและคุณภาพ

CUA เป็นรูปแบบพิเศษของ CEA โดยผลลัพธ์แสดงในรูป quality adjusted life years หรือ QALYs แต่ปัจจุบัน นิยมจัดกลุ่ม CUA เป็นส่วนหนึ่งของ CEA เราสามารถคำนวณ QALYs ได้จากผลคูณระหว่างจำนวนปีที่มีชีวิตอยู่ภายใต้สถานะทางสุขภาพระดับหนึ่ง (หรือปริมาณ) กับค่าอรรถประโยชน์ของสถานะทางสุขภาพ (health state utility) ค่าอรรถประโยชน์ของสถานะทางสุขภาพมีค่าตั้งแต่ 0 (ตาย) ถึง 1 (สุขภาพแข็งแรงสมบูรณ์) ค่าอรรถประโยชน์ของสถานะทางสุขภาพหนึ่งๆจะได้รับการสำรวจ ข้อดีของ QALYs คือ ผลรวมมิติของชีวิตทั้งด้านคุณภาพและปริมาณ ซึ่งทำให้สามารถนำค่าที่ได้มาเปรียบเทียบการดำเนินงานหลากหลายรูปแบบได้ ในทางตรงกันข้าม ผลลัพธ์ของ CEA เป็นการวัดเฉพาะมิติคุณภาพหรือปริมาณอย่างใดอย่างหนึ่ง

ตัวอย่างการศึกษาต้นทุนประสิทธิผลของการใช้ยา perindopril เพื่อการลดการเกิด cardiovascular events ในผู้ป่วยที่มีภาวะ stable coronary artery disease โดยเก็บข้อมูลจากการวิจัย The European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease (EUROPA) ซึ่งมีรูปแบบ

การศึกษาเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ perindopril 8 mg วันละครั้ง จำนวน 6,110 คน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จำนวน 6,108 คน เก็บข้อมูลต้นทุนเฉพาะส่วนที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ และวิเคราะห์ผลลัพธ์เป็น QALYs ซึ่งค่า QALYs ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรม ผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานของ ICERs ของกลุ่มที่ใช้ยา perindopril เปรียบเทียบกับยาหลอกชี้ว่า QALYs ที่เพิ่มขึ้น 1 หน่วย ของกลุ่มที่ใช้ยาจะต้องเสียเงินมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก 9,500 ปอนด์

3.4 การวิเคราะห์ต้นทุน ผลได้

CBA เป็นรูปแบบการวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์ที่ใช้น้อยที่สุดในงานบริการสุขภาพ เราสามารถใช้ CBA ได้ในกรณีที่ผลลัพธ์ที่ประเมินจะแสดงในหน่วยงานการเงินที่สะท้อนถึงมูลค่าของสถานะสุขภาพที่ดีขึ้น ควรเลือกทางเลือกที่มีค่าผลได้สุทธิสูงสุด (ผลได้สุทธิหมายถึงผลต่างระหว่างผลลัพธ์และต้นทุน) การเปลี่ยนผลลัพธ์ให้อยู่ในรูปมูลค่าเงินทำได้ 3 วิธีคือ implied value, human capital approach และ willingness to pay

Implied value เป็นการประยุกต์จากบริษัทประกัน ในด้านการคิดค่าเสียหายของศาลจากกรณีอุบัติเหตุ หรือค่าเบี้ยเสี่ยงภัยจากการทำงานที่อันตราย ตัวอย่างเช่น การประกันการเดินทาง บริษัทประกันจะคำนวณค่าชดเชยอุบัติเหตุ หรือกรณีสูญเสียอวัยวะ ค่าชดเชยเหล่านี้นำมาใช้เป็นมูลค่าของผลการทำศัลยกรรมตา หรือหลอดเลือด เป็นต้น

Human capital approach เป็นมูลค่าของชีวิตมนุษย์ที่คำนวณจากรายได้ของผู้คนที่สามารถสร้างได้ในอนาคต ข้อจำกัดของแนวทางนี้คือ มูลค่าชีวิตของผู้จัดการจะสูงกว่าคนงาน ซึ่งเป็นแนวคิดที่สะท้อนความไม่เท่าเทียมในสังคม ดังนั้น จึงไม่ค่อยเป็นที่ยอมรับ

ความเต็มใจที่จะจ่าย (Willingness to pay, WTP) เป็นแนวทางที่น่าจะใช้ได้ในการให้มูลค่าของผลลัพธ์ การสำรวจหา WTP ต้องอาศัยการอธิบายลักษณะของการบริการและผลลัพธ์ทางสุขภาพที่เกิดขึ้นอย่างละเอียด โดยสำรวจเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยหรือกลุ่มประชาชนทั่วไปก็ได้ หลังจากที่ได้ตอบแบบสอบถามเข้าใจรายละเอียดของบริการและผลลัพธ์ที่จะเกิดขึ้นแล้ว ผู้ตอบแบบสอบถามจะให้มูลค่าเงินในเรื่องนั้น โดยคำถามที่ใช้ถาม WTP เพื่อแสดงถึงมูลค่าผู้ตอบจะให้กับสิ่งนั้น อาจถามคำถามในลักษณะปลายเปิด หรือปลายปิด หรือให้ผู้ตอบเลือกตอบ ในทางปฏิบัติ ผู้ตอบมักจะตอบได้ยาก เนื่องจากไม่เข้าใจหลักการของการวิเคราะห์ต้นทุนทางเศรษฐศาสตร์โดยต้องมีการคำนึงถึงต้นทุนค่าเสียโอกาส และการประเมินมูลค่าของผลลัพธ์ที่จะเกิดขึ้น ดังนั้น ผู้ตอบมักจะให้มูลค่าสูง ในสิ่งที่น่าจะใช้ค่าใช้จ่ายสูง โดยไม่พิจารณาตามหลักการค่าเสียโอกาสที่ต้องพิจารณาจากทางเลือกที่เป็นไปได้และให้ผลตอบแทนสูงสุด

4. แบบจำลองและการวิเคราะห์ความไว(sensitivity analysis)

ข้อมูลต้นทุนและผลลัพธ์ของบริการสุขภาพที่ซับซ้อนและมักขาดความครบถ้วน ซึ่งก่อให้เกิดปัญหาในการวิเคราะห์ บางครั้งจึงใช้แบบจำลองต้นทุนและผลทางคลินิกเพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว รูปแบบของแบบจำลองที่ใช้กันมาก คือ แผนภูมิต้นไม้และแบบจำลอง Markov

แผนภูมิต้นไม้เป็นการเปรียบเทียบทางเลือกการรักษาด้วยวิธีการต่างๆ โดยแสดงรายละเอียดเท่าที่จะทำได้ สัญลักษณ์ที่ใช้ในแผนภูมิต้นไม้จะเริ่มต้นด้วย decision node (□) แสดงทางเลือก หลังจากนั้นจะเป็น probability node (O) ซึ่งบอกถึงโอกาสที่จะเกิดผลลัพธ์ของแต่ละทางเลือก ผลรวมของแต่ละ probability node จะเป็น 1 หรือ 100% ในแต่ละเส้นทางควรแสดงต้นทุน และสิ้นสุดที่ terminal node ซึ่งหมายถึงผลลัพธ์สุดท้าย ทั้งหมดนี้เรียกว่าอัตราส่วนต้นทุน-ผลลัพธ์ ปัจจุบันนี้มี software ที่ช่วยในการวาดและวิเคราะห์แผนภูมิต้นไม้ ซึ่งง่ายในการวิเคราะห์ความไวและการเปรียบเทียบกิจกรรมที่มีทางเลือกหลายทาง เช่น 3 ทางเลือกขึ้นไป

แบบจำลอง Markov ใช้ในกรณีที่ทางเลือกนั้นมีความซับซ้อนมาก เช่น กรณีโรคเรื้อรัง ผลลัพธ์มักจะแสดงเป็นสถานะสุขภาพ ซึ่งใน Markov อาจแบ่งเป็นหลายระดับ เช่น สุขภาพดี สุขภาพไม่ดี เสียชีวิต ในช่วงเวลาที่ศึกษา ผู้ป่วยแต่ละรายอาจจะมีสถานะสุขภาพเปลี่ยนแปลงกลับไปมาจากสถานะหนึ่งไปยังสถานะอื่นได้ ต้นทุนที่เกิดขึ้นก็แปรตามสถานะสุขภาพที่เป็นอยู่ นักวิจัยสามารถใช้โปรแกรม excel ในการคำนวณ อย่างไรก็ตาม ผู้เชี่ยวชาญในแวดวงการแพทย์หลายท่านไม่เชื่อถือข้อมูลในลักษณะนี้ เนื่องจากเป็นการวิเคราะห์ที่ต้องใช้สมมติฐานจำนวนมาก เมื่อพิจารณาในอีกนัยหนึ่งคือ ถ้ามีข้อมูลที่ดีย่อมจะดีกว่าไม่มีข้อมูลอะไรเลย

การวิเคราะห์ความไวคือ การพิจารณาสมมติฐานที่เปลี่ยนแปลงไปโดยการปรับมูลค่าต้นทุน หรือปรับค่าความน่าจะเป็นของการเกิดผลลัพธ์ และพิจารณาผลการวิเคราะห์สุดท้ายว่าจะมีค่าเปลี่ยนไปอย่างไร โดยทั่วไปนิยมวิเคราะห์ความไวโดยพิจารณาจากองค์ประกอบหรือตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับต้นทุนและผลลัพธ์ ซึ่งน่าจะมีอิทธิพลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงค่ามาก หรือเป็นตัวแปรหลักของต้นทุนและผลลัพธ์นั่นเอง

5. การใช้ข้อมูลทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ในการคัดเลือกยา

ผู้ที่ผลิตผลงานด้านการประเมินผลทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ ส่วนใหญ่เป็นนักเศรษฐศาสตร์ สาธารณสุขและบุคลากรทางการแพทย์ ซึ่งก่อให้เกิดผลงานที่แตกต่างกัน นักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขจะผลิตผลงานที่มีระเบียบวิธีวิจัยที่ชัดเจน แต่มักจะมีความยุ่งยากซับซ้อนและเข้าใจยาก บุคลากรทางการแพทย์ให้ความสำคัญกับการนำข้อมูลทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ ไปใช้ในสถานการณ์จริงค่อนข้างน้อย ดังนั้น การนำข้อมูลรายงานการวิจัยทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ไปใช้จึงควรมีการพิจารณาอย่างถี่ถ้วน แนวทางการประยุกต์ใช้ข้อมูลทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ เพื่อประกอบการพิจารณาคัดเลือกยา อาจพิจารณาจากคำถามด้านประสิทธิผลทางคลินิกของยาและด้านเศรษฐศาสตร์ ดังรายละเอียดต่อไปนี้⁴⁵

1. ข้อมูลประสิทธิผลทางคลินิก

1.1 ผลงานวิจัยที่นำมาอ้างอิงนั้นมีการออกแบบการศึกษาดีหรือไม่ การศึกษาที่ออกแบบดีที่สุดคือ randomized, controlled trial, double blind

1.2 ผู้วิจัยและแหล่งที่ตีพิมพ์เชื่อถือได้หรือไม่

1.3 ทางเลือกของการรักษานั้นเป็นไปได้ในการปฏิบัติจริงเพียงใด มีการเปรียบเทียบทางเลือกการรักษาใหม่กับทางเลือกการรักษาที่ดีที่สุด และมีการปฏิบัติอยู่ในปัจจุบันหรือไม่

1.4 มีอคติในการวิจัยหรือไม่

1.5 ลักษณะผู้ป่วยตรงกับที่ระบุไว้ในการศึกษาหรือไม่ (เช่น อายุ เพศ เป็นต้น) สามารถนำมาใช้กับกลุ่มผู้ป่วยของเราได้หรือไม่

1.6 ผลการศึกษามีความสำคัญทางด้านคลินิกเพียงใด

2. ข้อมูลทางเศรษฐศาสตร์

2.1 ข้อมูลการวิเคราะห์ต้นทุนเป็นมุมมองการศึกษาของผู้ใด มีความครบถ้วนหรือไม่ สามารถแทนด้วยข้อมูลของหน่วยงานของเราได้หรือไม่

2.2 เป็นการศึกษาในช่วงเวลาใด จำเป็นต้องปรับลดมูลค่าเงินก่อนนำข้อมูลมาใช้หรือไม่

2.3 ข้อมูลประสิทธิผลของการศึกษานั้นสอดคล้องกับบริบทของเราหรือไม่ เกสซ์กรควรดำเนินการทบทวนวรรณกรรม ประกอบกับการขอความคิดเห็นเพิ่มเติมจากผู้เชี่ยวชาญในสาขาการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง

2.4 กรณีคำนวณต้นทุนและประสิทธิผลด้วยข้อมูลจากหน่วยงานของเรา เช่น ราคา ยา ค่าใช้จ่ายในการนอนโรงพยาบาลต่อวัน เป็นต้น เมื่อปรับด้วยข้อมูลของหน่วยงานของเรา ค่า ICERs ที่ได้เป็นเท่าไร เกสซ์กรอาจจะแสดงเป็นช่วงข้อมูลและคำนวณโดยอาศัยหลักการวิเคราะห์ความไว นั่นคือ แปรค่าของตัวแปรต้นทุนและผลลัพธ์เป็นค่าต่าง ๆ เพื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงในภาพรวมของต้นทุนประสิทธิผลที่เกิดขึ้น

2.5 เกสซ์กรควรประมาณการงบประมาณที่ต้องใช้ เมื่อพิจารณาทางเลือกการรักษาใหม่เปรียบเทียบกับการรักษาเดิม

2.6 สรุปข้อคิดเห็นของเกสซ์กรในเบื้องต้นเกี่ยวกับความจำเป็นและความคุ้มค่าในการทดแทนการรักษาเดิมด้วยการรักษาใหม่ เป็นเรื่องสำคัญที่เกสซ์กรจะต้องมั่นใจว่าทางเลือกใหม่ที่จะใช้นั้นเหมาะสมกว่าการรักษาที่ดีที่สุดที่มีอยู่ในปัจจุบัน ทั้งด้านต้นทุนและประสิทธิผล

ปัจจุบัน เกสซ์เศรษฐศาสตร์ได้รับการพิจารณาว่าเป็น “ศาสตร์ของการเลือก” การประเมินผลทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ที่ถูกต้องเหมาะสมเป็นการให้ข้อมูลแก่ผู้บริหารเพิ่มขึ้น เป็นเครื่องมือที่ช่วยให้การพิจารณาคัดเลือกยาเข้าในโรงพยาบาลมีการมองอย่างรอบด้าน บางท่านอาจมองว่าการจัดลำดับความสำคัญในบริการสุขภาพว่าเป็นเรื่องที่ไม่เหมาะสม และทุกคนควรได้รับการรักษาด้วยวิธีที่ดีที่สุด แต่ท่ามกลางภาวะเศรษฐกิจในปัจจุบันที่ทรัพยากรมีจำกัด จึงหลีกเลี่ยงไม่ได้ที่จะต้องเลือกอย่างชาญฉลาดและผู้เลือกต้องการข้อมูลที่ถูกต้องแม่นยำ เกสซ์กรควรจะมีใจและมึนบทบาทในเรื่องการประเมินผลทางเภสัชเศรษฐศาสตร์เพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิผลในการบริการสุขภาพและบริหารงบประมาณของสถานบริการสุขภาพ

เอกสารอ้างอิง

1. ชำแหละ 3 ปี 30 บาทรักษาทุกโรค “การเมือง” ต้นตองบประมาณไม่พอ. รายงาน: กรุงเทพธุรกิจ วันที่ 24 มกราคม 2548.
<http://www.nidambel1.net/ekonomiz/2005q1/article2005jan24p8.htm> accessed date 14/04/2006.
2. Kessomboon N, Lertsinudom S, Boonsawat W, Kotespo A, Benjapiyaaporn B, Satchathanasakun B, Sunthornnont C. Cost-effectiveness of mild to moderate asthma patients with versus without inhaled corticosteroid therapy at Srinagarind hospital. 20th FAPA 2004, 30 November-3 December 2004, Bangkok, Thailand.

3. Briggs A, Mihaylova B, Sculpher M, Hall A, Wolstenholme J, Simoons M, Ferrari R, Remme W J, Bertrand M, Fox K. The Cost-Effectiveness Of Perindopril In Reducing Cardiovascular Events In Patients With Stable Coronary Artery Disease Using Data From The EUROPA Study. The annual congress of the American College of Cardiology (ACC), March 11th–14th 2006, Atlanta, USA.
4. Drummond M, Brown R, Fendrick AM, et al. Use of pharmacoeconomics information- Report of the ISPOR task force on use of pharmacoeconomic/health economic information in health-care decision making. *Value Health* 2003; 6:40 7-16.
5. Adams D and Wilson AL. Drug selection for safety-net-provider formularies. *Am J Health-Syst Pharm.* 2002; 59:1675-78.

บทบาททางคลินิกของเอนไซม์ Cytochromes P450

รศ. ดร. วิจิตรา ทศนียกุล*รศ. ดร. วงศ์วิวัฒน์ ทศนียกุล**

*ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์, ** ภาควิชาพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

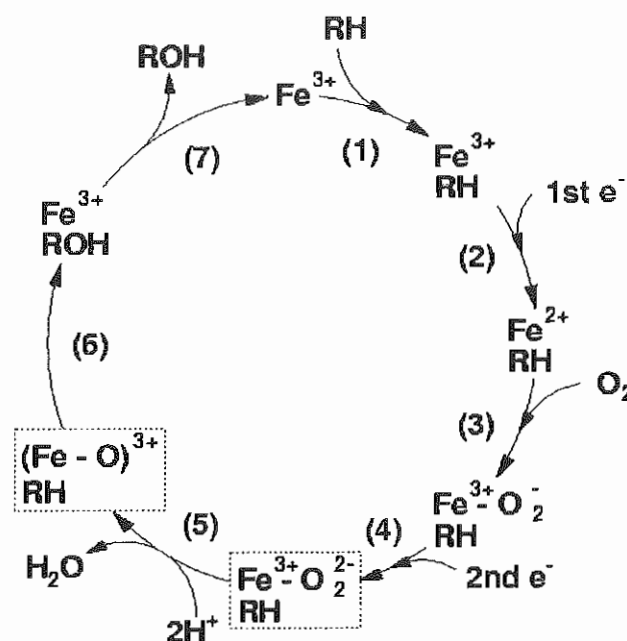
Cytochromes P450 (CYP) เป็นกลุ่มเอนไซม์ที่ได้รับความสนใจศึกษาอย่างกว้างขวางในปัจจุบัน เนื่องจากเอนไซม์นี้จะทำหน้าที่สำคัญในการเร่งการเปลี่ยนแปลงสารต่าง ๆ ทั้งสารที่มีอยู่ในร่างกายเอง เช่น กรดน้ำดี กรดไขมัน สтероโมสเตียรอยด์ biogenic amines, eicosanoids และสารเคมีต่าง ๆ จากภายนอก เช่น ยา สารเคมีจากสิ่งแวดล้อม สารพิษจากพืชและสัตว์ โดยทั่วไป CYP มักทำหน้าที่กำจัดสารพิษออกจากร่างกาย (detoxification) โดยเปลี่ยนสารเหล่านั้นให้กลายเป็นเมแทบอไลต์ (metabolite) ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหรือมีพิษน้อยลง รวมทั้งทำให้สารเหล่านั้นถูกขับออกจากร่างกายได้ง่ายขึ้น แต่ในทางตรงกันข้าม สารเคมีบางชนิดอาจถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP ให้กลายเป็นเมแทบอไลต์ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหรือมีพิษเพิ่มมากขึ้นได้ ดังนั้นความแตกต่างของความสามารถของ CYP ในแต่ละบุคคล จึงมีความสำคัญมากต่อเภสัชจลนศาสตร์ และการตอบสนองของยาที่ใช้ในทางการแพทย์ รวมถึงความเสี่ยงในการเกิดพิษหรือการก่อมะเร็งของสารเคมีต่าง ๆ ที่ร่างกายได้รับจากภายนอก

เอนไซม์ CYP มีโครงสร้างโปรตีนซึ่งมีเหล็กเป็นองค์ประกอบหลัก (hemoprotein) และชื่อของเอนไซม์ได้มาจากคุณสมบัติโดยที่เมื่อเอนไซม์นี้ถูกรีดิวส์และรวมกับโมเลกุล CO จะกลายเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่สามารถดูดกลืนคลื่นแสงได้สูงสุดที่ความยาวคลื่น 450 nm เอนไซม์นี้พบได้ในสิ่งมีชีวิตเกือบทุกชนิด ตั้งแต่เชื้อจุลชีพ แบคทีเรีย ไปจนถึงพืชและสัตว์ โดยพบได้ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ยกเว้นเม็ดเลือดแดง และเซลล์กล้ามเนื้อลาย ซึ่งอวัยวะที่พบมากที่สุดได้แก่ ตับ เอนไซม์ CYP ที่พบในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่คือ microsomal CYP ซึ่งพบอยู่บนผนังด้านในของ endoplasmic reticulum และ mitochondrial CYP ซึ่งพบอยู่บริเวณผนังด้านในของ mitochondria โดย microsomal CYP จะเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนแปลงยาและสารเคมีต่าง ๆ ที่ได้รับจากภายนอก

กลไกการทำงานของ CYP

กลไกการทำงานของ microsomal CYP สามารถอธิบายได้ดังรูปที่ 1 โดยที่เมื่อ substrate (R) เข้าสู่เซลล์แล้วจะเข้าจับกับ ferric form (Fe^{3+}) ของ CYP หลังจากนั้นสารประกอบเชิงซ้อน CYP-substrate ที่ได้จะถูกรีดิวส์โดย NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase ซึ่งทำหน้าที่ขนส่งอิเล็กตรอนจาก NADPH ไปยัง CYP-substrate complex เป็นผลให้เหล็กที่อยู่ในสารประกอบเชิงซ้อนนี้ถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูป ferrous form (Fe^{2+}) หลังจากนั้นสารประกอบเชิงซ้อนที่ได้ที่อยู่ในรูป reduced form นี้จะรวมตัวกับโมเลกุลของออกซิเจน กลายเป็น ferrous dioxygen complex ซึ่งจะต้องถูกรีดิวส์ต่ออีกโดย

การรับเอาอิเล็กตรอนอีกหนึ่งตัวจาก NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase หรือ cytochrome b₅ หลังจากนั้นสารประกอบเชิงซ้อนที่ได้นี้จะแตกออก เป็นผลทำให้ออกซิเจน 1 อะตอม เข้าไปแทรกอยู่ในโมเลกุลของ substrate และ ออกซิเจนอีก 1 อะตอมถูกรีดิวส์กลายเป็นน้ำ พร้อมทั้ง CYP จะกลับคืนสู่ ferric form (Fe^{3+}) และพร้อมที่จะจับกับ substrate โมเลกุลอื่นๆต่อไป ถึงแม้ว่าการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ substrate โดย CYP จะเป็นผลจากการสอดแทรกออกซิเจนเพียงหนึ่งอะตอมเข้าไปในโมเลกุลของ substrate แต่ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นนั้นอาจจะแตกต่างกันไปได้หลายแบบขึ้นอยู่กับธรรมชาติของ substrate และ intermediate complex ที่เกิดขึ้น โดยปฏิกิริยาต่างๆที่เป็นผลจากการทำงานของ CYP มีมากมายหลายปฏิกิริยาด้วยกัน ยกตัวอย่างเช่น hydroxylation, deamination, dealkylation, sulfoxidation, dehalogenation และ reduction เป็นต้น



รูปที่ 1. วงจรการทำงาน ของ cytochromes P450 (ที่มา www.tcm.phy.cam.ac.uk)

ชนิดและหน้าที่ของ CYP

CYP ไม่ใช่เอนไซม์ชนิดเดียว แต่เป็นกลุ่มของเอนไซม์ที่มีสมาชิกอยู่มากหลายชนิด (isoform) ซึ่งการสร้างเอนไซม์แต่ละชนิดนี้จะถูกควบคุมด้วยยีน (gene) เฉพาะตัว มีผู้ประมาณว่ายีนที่ควบคุมการสร้าง CYP ในสิ่งมีชีวิตทุกชนิดอาจมีมากกว่า 500 ยีนด้วยกัน โดยยีนเหล่านี้สามารถจัดแบ่งเป็นตระกูล

ตารางที่ 1. หน้าที่ของ **CYP** ตระกูลต่าง ๆ ที่สำคัญในมนุษย์

Family	Subfamily	Isoforms	Substrates and functions
CYP1	2	3	Foreign chemicals
CYP2	13	16	Foreign chemicals
CYP3	1	4	Foreign chemicals
CYP4	5	12	Fatty acids, arachidonic acid, eicosanoids
CYP5	1	1	Thromboxane A2 synthase
CYP7	2	2	Cholesterol, bile acid synthesis
CYP8	2	2	Prostacyclin synthase, bile-acid synthesis
CYP11	2	3	Steroidogenesis
CYP17	1	1	Steroid 17 α -hydroxylase, 17/20-lyase
CYP19	1	1	Aromatase to form oestrogen
CYP20	1	1	Unknown
CYP21	1	1	Steroid 21-hydroxylase
CYP24	1	1	Vitamin D3 24-hydroxylase
CYP26	3	3	Retinoic acid hydroxylation
CYP27	3	3	Bile-acid biosynthesis, vitamin D3 hydroxylation
CYP39	1	1	24-hydroxycholesterol 7 α -hydroxylase
CYP46	1	1	Cholesterol 24-hydroxylase
CYP51	1	1	Lanosterol 14 α -desmethylase

ตารางที่ 2. ตัวอย่างยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP ชนิดต่าง ๆ

เอนไซม์	Substrates
CYP1A2	Caffeine, clozapine, cyclobenzaprine, fluvoxamine, haloperidol, imipramine, mexiletine, olanzapine, pentazocine, propranolol, tacrine, theophylline, zileuton, zolmitriptan
CYP2C9	Celecoxib, diclofenac, dicumolol, candesartan, flurbiprofen, ibuprofen, irbesartan, losartan, mefenamic acid, meloxicam, naproxen, phenobarbitone, phenytoin, piroxicam, phenprocoumon, suprofen, taxol, tenoxicam, torasemide, tolbutamide, valdecoxib, valproate, warfarin
CYP2C19	Carisoprodol, citalopram, clomipramine, diazepam, hexobarbital, imipramine, lansoprazole, moclobemide, S-mephenytoin, omeprazole, pantoprazole, proguanil, rabeprazole, voriconazole
CYP2D6	Amitriptyline, amoxetone, bufuralol, carvedilol, codeine, clomipramine, desipramine, encainide, dextromethorphan, flecainide, fluphenazine, fluoxetine, haloperidol, metoprolol, nortriptyline, ondansetron, oxycodone, paroxetine, perphenazine, perhexiline, propranolol, propafenone, risperidone, thioridazine, timolol, venlafaxine
CYP2E1	Acetaminophen (paracetamol), chlorzoxazone, dapsone, ethanol, enflurane, halothane, isoflurane
CYP3A3/4	Alprazolam, buspirone, calcium channel blockers, carbamazepine, cisapride, cyclosporin, HIV protease inhibitors, lovastatin, midazolam, pimozone, simvastatin, tacrolimus, triazolam, zolpidem

(family), ตระกูลย่อย (subfamily) และชนิด (isoform) ต่าง ๆ ตามความคล้ายคลึงของลำดับการเรียงตัวของกรดอะมิโนของเอนไซม์

เฉพาะในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ส่วนใหญ่ CYP ที่อยู่ในตระกูลที่ 1, 2 และ 3 มักทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาและสารเคมีที่ร่างกายได้รับจากภายนอก และเอนไซม์ที่อยู่ในตระกูลที่ 4 จะมีบทบาทในการเปลี่ยนแปลงกรดไขมัน ส่วนตระกูลอื่นๆที่เหลือจะมีเกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์หรือเปลี่ยนแปลงสาร

ในกลุ่มฮอร์โมนสเตียรอยด์และกรดน้ำดี (ตารางที่ 1) ตัวอย่างยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP ชนิดต่างๆ แสดงไว้ในตารางที่ 2

บทบาทของเอนไซม์ CYP ต่อการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug-drug interactions)

ความเสี่ยงจากการใช้ยาอย่างหนึ่งซึ่งอาจเกิดขึ้นได้บ่อยคืออันตรายจากอันตรกิริยาระหว่างยาด้วยกัน (drug-drug interactions) งานวิจัยต่างๆ มีรายงานอันตรายจากอันตรกิริยาระหว่างยาไว้ต่างกันมากขึ้นอยู่กับบริบทและลักษณะของกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษา เช่น ที่แคนาดาพบความชุกของอันตรกิริยาระหว่างยาในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาล 2.8% (Grymonpre และคณะ 1988) ขณะที่มียารายงานว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงและเข้ารับรักษาในแผนกฉุกเฉินในสหรัฐอเมริกาพบมากถึง 47% (Goldberg และคณะ 1996) ข้อมูลระบาดวิทยาที่น่าสนใจเมื่อไม่นานมานี้คือของ Malone และคณะ (2005) ซึ่งสนใจเฉพาะกลุ่มอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีความสำคัญทางคลินิกมากที่สุดใน 25 อันดับแรก โดยใช้ฐานข้อมูลจากระบบสุขภาพซึ่งครอบคลุมประชากรมากกว่า 46 ล้านคนในสหรัฐอเมริกาพบว่า มีผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาชนิดที่มีนัยสำคัญทางคลินิกประมาณ 374,000 คน (0.8%) และความชุกของอันตรกิริยาระหว่างยาต่อผู้ใช้ยา 1,000 รายที่พบมากที่สุดได้แก่ warfarin-NSAID (242.6), theophylline-fluoroquinolones (224.5), warfarin-thyroid hormone (131.1), benzodiazepine-azole antifungal (44.5) สำหรับในประเทศไทยมีผู้รายงานว่าอาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยนอกประมาณ 27.9% โดยแผนกที่มีความเสี่ยงสูงสุดคือ แผนกจิตเวช (Janchawe และคณะ 2005)

โดยทั่วไปอาจแบ่งกลไกของอันตรกิริยาระหว่างยาได้เป็น 3 แบบคือ กลไกทางเภสัชกรรม (pharmaceutical) เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) และเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic) แต่เมื่อเปรียบเทียบกันในระหว่างกลไกเหล่านี้ อันตรกิริยาระหว่างยา แบบที่พบได้มากที่สุดคือทางเภสัชจลนศาสตร์ซึ่งเกี่ยวข้องกับเอนไซม์กลุ่ม CYP ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยา ยาที่ควรสนใจหรือเฝ้าระวังเป็นพิเศษ เนื่องจากมีโอกาสก่อปัญหาอันตรกิริยาระหว่างยา ผ่านกลไกที่เกี่ยวข้องกับ CYP แบ่งเป็น 3 กลุ่มที่สำคัญ ได้ดังนี้

ก. กลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP (enzyme inhibitors) ยาทำให้ CYP มีประสิทธิภาพในการทำงานลดลงหรือทำงานไม่ได้เลย ผลยับยั้งที่เกิดขึ้นอาจเกิดขึ้นแบบชั่วคราวหรือตกค้างได้นานเพียงใด ขึ้นกับชนิดของยา ตัวอย่างได้แก่ ยาด้านไวรัสเอดส์ (protease inhibitors, reverse transcriptase inhibitors) ยาด้านจุลชีพกลุ่ม macrolides ยาด้านเชื้อรากลุ่ม azoles, และยาด้านฮิสตามีนชนิด H_2 บางชนิด เป็นต้น

ข. กลุ่มที่ออกฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์ CYP (enzyme inducers) ทำให้ CYP มีปริมาณเพิ่มขึ้นหรือมีประสิทธิภาพในการทำงานมากขึ้น ซึ่งผลที่เกิดขึ้นมักไม่เกิดแบบเฉียบพลัน แต่เกิดภายหลังการใช้ยาไประยะหนึ่ง ตัวอย่างได้แก่ ยาด้านวัณโรค rifampicin, ยาด้านการชัก และยาด้านไวรัสเอดส์บางชนิด

ค. กลุ่มที่มีดัชนีความปลอดภัยในการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) ต้องใช้ยาด้วยความระมัดระวัง เพราะระดับยาในร่างกายที่ให้ผลการรักษาและที่ก่อพิษอยู่ใกล้เคียงกัน ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของระดับยาในเลือดเพียงเล็กน้อย ก็อาจส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยได้มาก ตัวอย่างได้แก่ warfarin ยารักษาโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด ยาด้านการชัก ยาขยายหลอดลม ยากลุ่ม benzodiazepines ชนิดออกฤทธิ์นาน และยาด้านจุลชีพลกลุ่ม aminoglycosides เป็นต้น

อย่างไรก็ตาม แม้ว่าโดยทางทฤษฎีการใช้ยาทั่วไปอาจมีโอกาสที่จะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ง่าย แต่เนื่องจากยาแต่ละชนิดต่างมีลักษณะเฉพาะตัว มักแนะนำให้ใส่ใจกับอันตรกิริยาระหว่างยาเป็นพิเศษกับยากลุ่มที่เมื่อเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาแล้วจะมีความสำคัญทางคลินิกแบบรุนแรง ซึ่งหมายถึงหากเกิดขึ้นแล้วอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต พิการ การรักษาล้มเหลว หรือจำเป็นต้องได้รับการรักษาเพื่อช่วยชีวิต งานวิจัยเมื่อไม่นานมานี้โดย Abarca และคณะ (2004) ได้วิเคราะห์ข้อมูลจากตำราที่เป็นมาตรฐานและนิยมใช้อ้างอิงในการศึกษาด้านอันตรกิริยาระหว่างยาจำนวน 4 เล่ม พบว่าชนิดของ อันตรกิริยาระหว่างยาแบบที่มีความรุนแรงซึ่งแหล่งข้อมูลทุกแหล่งให้การประเมินตรงกันมีอยู่เพียง 2.2% จากจำนวนอันตรกิริยาระหว่างยาชนิดสำคัญที่มีอยู่ทั้งหมด 406 ชนิด ซึ่งแสดงว่ายังคงมีความแตกต่างกันอยู่มากในการกำหนดชนิดของอันตรกิริยาระหว่างยาแบบต่าง ๆ อย่างไรก็ตาม ในทางปฏิบัติเพื่อความสะดวกในการศึกษา นิยมแบ่งคู่ยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาออกเป็น 2 กลุ่ม โดยเรียกกกลุ่มยาที่ถูกกระทบแล้วจะส่งผลกระทบต่อฤทธิ์รักษาหรือการก่อพิษที่เปลี่ยนแปลงไปว่าเป็น *object drug* ขณะที่ยาซึ่งใช้ร่วมแล้วส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงขึ้นเป็น *precipitated drug* ตารางที่ 3 ได้แสดงอันตรายจากอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีความรุนแรงและเกี่ยวข้องกับ CYP ซึ่งควรให้ความระมัดระวังและหลีกเลี่ยง เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยทุกคน

การจัดการกับอันตรกิริยาระหว่างยาที่เกี่ยวข้องกับ CYP

ในการจัดการกับอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีเหตุจากการทำงานของเอนไซม์ CYP เปลี่ยนแปลงแพทย์หรือเภสัชกรซึ่งดูแลผู้ป่วย สามารถปฏิบัติเหมือนการดูแลจัดการอันตรกิริยาระหว่างยาที่เกิดโดยกลไกอื่น ๆ ซึ่งประกอบด้วยขั้นตอนหลัก 3 ขั้นตอนได้แก่

หมั่นตรวจสอบว่ามีผู้ป่วยรายใดบ้างที่มีโอกาสเกิดอันตรายจากยา หรือกำลังใช้ยาที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาโดยอาจสำรวจจากข้อมูลประวัติการใช้ยา เปรียบเทียบกับตำรา หรือแหล่งความรู้ หรือใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางคอมพิวเตอร์ช่วย ปัจจุบันสามารถค้นหาข้อมูลเหล่านี้ online ได้ ตัวอย่าง

ตารางที่ 3 ตัวอย่างอันตรกิริยาระหว่างยาที่เกี่ยวข้องกับ CYP และมีความสำคัญทางคลินิก

คู่ยาที่อาจก่อ อันตรกิริยา	กลไกการออกฤทธิ์โดย <i>precipitated drug</i>	ผลเสียหรืออันตรายทางคลินิกของผู้ป่วย จาก <i>object drug</i>
Benzodiazepines-Azole antifungal	Azole (ketoconazole, itraconazole, miconazole) ยับยั้ง CYP3A4	ฤทธิ์กดสมองของ benzodiazepines เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะจาก alprazolam, diazepam, midazolam, และ triazolam
Cyclosporine-Rifampicin	Rifampicin กระตุ้น CYP3A4	ฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันของ cyclosporine ลดลง เนื่องจากยาถูกทำลายได้มากและเร็วขึ้น ผู้ป่วย อาจเกิดปัญหา graft rejection และเสียชีวิตได้
HMG Co-A reductase inhibitors-macrolide antibiotics	Macrolide antibiotics (erythromycin, clarithromycin) ยับยั้ง CYP3A4	ระดับยา HMG Co-A reductase inhibitors (statins) เพิ่มขึ้นเนื่องจากอัตราการเปลี่ยนรูป โดย CYP3A4 ลดลง ทำให้ผู้ป่วยเกิดพิษจากยา เกินขนาดได้
Oral contraceptives-Rifampicin	Rifampicin กระตุ้น CYP3A4	ฤทธิ์คุมกำเนิดจากยาคุมกำเนิดลดลง ผู้ใช้อาจ เกิดการตั้งครรภ์โดยไม่คาดคิดได้ เนื่องจากยา ถูกทำลายได้เร็วขึ้น
Theophylline-Quinolone antibiotics	Quinolone ยับยั้ง CYP1A2	ระดับยา theophylline (narrow TI drug) เพิ่มขึ้นเนื่องจากอัตราการเปลี่ยนรูปโดย CYP1A2 ลดลง ทำให้เกิดพิษจากยาได้ง่ายขึ้น
Warfarin-Barbiturates	Barbiturates (phenobarbital) กระตุ้น ให้เอนไซม์ CYP หลาย ชนิดทำงานได้มากขึ้น	ฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดจาก warfarin จะ ลดลง เนื่องจากยาถูกเปลี่ยนรูปโดย CYP2C9 ได้เร็วขึ้น ผู้ป่วยอาจต้องเพิ่มขนาดยาเพื่อ ป้องกันอันตรายจากปัญหาเลือดแข็งตัว ต่อมาหากหยุดยา barbiturates โดยไม่มีการ ปรับขนาดยา warfarin ผู้ป่วยอาจเกิดอันตราย จากปัญหาตกเลือด เพราะมีระดับยาในเลือด มากเกินไป
Warfarin-Sulfinpyrazole/ cimetidine	Sulfinpyrazole/Cimetidine ยับยั้ง CYP2C9	ฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดจาก warfarin เพิ่ม มากขึ้นเนื่องจากยาถูกเปลี่ยนรูปโดย CYP2C9 ได้น้อยลง/ช้าลง ผู้ป่วยอาจเกิดอาการตกเลือด หรือเสียชีวิตจนถึงแก่ชีวิตได้

- (1) web site ที่รวบรวมข้อมูล อันตรกิริยาระหว่างยาเช่น www.subscriberx.com, www.medicationadvisor.com, www.epocrates.com, www.personalmd.com, www.drugs.com เป็นต้น
- (2) ประเมินว่าในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ รายใดบ้างที่มีโอกาสเกิดความเสี่ยงอันตรายได้มาก กลุ่มผู้ป่วยที่สูงอายุ ผู้ที่ใช้ยาหลายชนิด ผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์เปลี่ยนรูปยา และผู้ที่มีพยาธิสภาพจากหลายโรค มักเป็นกลุ่มที่ต้องเฝ้าระวังมากที่สุด
- (3) เลือกวิธีการที่เหมาะสมเพื่อลดความเสี่ยงจากอันตรายของยา วิธีการในทางปฏิบัติที่อาจใช้เพื่อหลีกเลี่ยง หรือป้องกันอันตรายจาก อันตรกิริยาระหว่างยาได้แก่
 - 3.1 เปลี่ยนยาที่เป็น *precipitated drug* เป็นชนิดอื่นแทน ซึ่งมีโอกาสน้อยกว่าอันตรกิริยาน้อยกว่า (ตารางที่ 4) ตัวอย่างเช่น สำหรับ macrolide antibiotics ให้เลือกใช้ azithromycin ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 ได้น้อยกว่า erythromycin, clarithromycin แทน หรือเปลี่ยนเป็น antibiotics กลุ่มอื่นแทน macrolide ไปเลย เป็นต้น หรือเปลี่ยน *object drug* ไปเป็นยาอื่นที่ไม่ได้ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP เช่น เปลี่ยนยาระงับอาการซึมเศร้าจาก fluoxetine หรือ paroxetine เป็น Tianeptine ซึ่งถูกไม่ถูกเปลี่ยนโดย CYP แทน
 - 3.2 ปรับขนาดยาที่เป็น *object drug* ให้เหมาะสม เช่น ถ้ายาถูกทำลายได้เร็วขึ้น ก็ต้องเพิ่มขนาดยาชดเชย หรือหากยาถูกทำลายได้น้อยลง ก็ต้องปรับลดขนาดลง แต่ปัญหาคือไม่มีสูตรสำเร็จว่าต้องปรับมากน้อยเพียงใด ต้องพิจารณาตามความเหมาะสมเป็นรายๆ ไป
 - 3.3 เปลี่ยนเวลาให้ยาเพื่อหลีกเลี่ยงโอกาสที่จะเกิด
 - 3.4 ติดตามสังเกตผลทางคลินิกที่เปลี่ยนแปลงไปหลังการใช้ร่วมกัน แล้วปรับแผนการรักษาด้วยยาให้เหมาะสมต่อไป

ความแตกต่างทางพันธุกรรมของ CYP ที่มีผลต่อการตอบสนองและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยา

ความสามารถในการทำงานของ CYP ของแต่ละบุคคลมีความแตกต่างกัน เนื่องจากความแตกต่างทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) ของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์เหล่านี้ และอาจส่งผลถึงการตอบสนองในการรักษาหรือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ รวมทั้งการเกิดพิษจากการใช้ยาหลายชนิด โดยที่ความแตกต่างนี้อาจเป็นผลมาจากการกลายพันธุ์ (mutation) การขาดหายไป (deletion) หรือการแทรก (insertion) ของนิวคลีโอไทด์ (nucleotides) หรือการเพิ่มจำนวนของยีนที่ควบคุมการสร้าง CYP ที่มากกว่าปกติ (gene duplication)

อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างของยีน CYP ที่พบมากที่สุด คือความหลากหลายของนิวคลีโอไทด์ที่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่ง (single nucleotide polymorphisms; SNPs) บนสายดีเอ็นเอ โดยสามารถพบ SNP ได้ทั้งในส่วนของยีนที่เกี่ยวข้องกับการถอดรหัสโปรตีน (coding region) หรือส่วนที่ไม่เกี่ยวกับการ

ตารางที่ 4. การเปลี่ยนยาที่เป็น *precipitated drug* เป็นยาซึ่งมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาน้อยกว่า

กลุ่มยา	คุณสมบัติที่ทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา	ยาที่มีโอกาสก่ออันตรกิริยาระหว่างยาสูง	ยาที่มีโอกาสก่ออันตรกิริยาระหว่างยาน้อย
Benzodiazepines	ไวต่อฤทธิ์ของ CYP3A4 inhibitor	Alprazolam Diazepam Midazolam Triazolam	Lorazepam Oxazepam Temazepam
Calcium channel blockers	ยับยั้ง CYP3A4	Diltiazem Verapamil	Dihydropyridine calcium channel blockers
Coumarin anticoagulants	ไวต่อฤทธิ์ของ CYP2C9 inhibitors	Acenocoumarol Warfarin	Phenprocoumon
HMG-CoA reductase inhibitors	ไวต่อฤทธิ์ของ CYP3A4 inhibitors มาก	Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin Cerivastatin Pravastatin
H2-receptor antagonists	ยับยั้ง CYP isoforms หลายชนิด	Cimetidine	Famotidine Nizatidine Ranitidine
Macrolide antibiotics	ยับยั้ง CYP3A4	Clarithromycin Erythromycin	Azithromycin Dirithromycin
Quinolone antibiotics	ยับยั้ง CYP1A2	Ciprofloxacin Enoxacin Grepafloxacin	Lovafloxacin Ofloxacin Sparfloxacin Trovaflaxacin
Antidepressants	ยับยั้ง CYP2D6	Fluoxetine Paroxetine	Citalopram Fluvoxamine Sertraline Tianeptine

ถอดรหัสโปรตีน (untranslated region) ซึ่ง SNP ที่พบในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการถอดรหัสโปรตีนที่มักมีผลเปลี่ยนแปลงชนิดของกรดอะมิโนของเอนไซม์ ซึ่งส่งผลต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP ที่สังเคราะห์ขึ้น ส่วน SNP ที่พบในส่วนของ intron-exon splicing site อาจเป็นผลทำให้เกิดเป็นรหัสหยุดที่เกิดขึ้นก่อนรหัสหยุดจริงของยีน (premature stop codon) ทำให้เอนไซม์มีขนาดสั้นกว่าปกติและทำงานได้ลดลง

ปัจจุบันเริ่มมีผลิตภัณฑ์ที่สามารถใช้ตรวจวินิจฉัยความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน CYP ออกวางจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว เช่น AmplichipTM CYP450 ของบริษัท Roche Diagnostics ซึ่งสามารถใช้ตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของ CYP2C19 และ CYP2D6 ข้อมูลนี้อาจนำไปใช้วางแผนการเลือกชนิดของยา รวมทั้งปรับขนาดของยาให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละคน (personalized medicine) เพื่อให้ได้รับยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาและมีความปลอดภัยสูงสุด ในบทความต่อไปนี้ ผู้เขียนจะขอยกตัวอย่างความผิดแผกทางพันธุกรรมของ CYP บางชนิดที่มีความสำคัญทางคลินิกพอเป็นสังเขป

CYP2D6 POLYMORPHISM

CYP2D6 สามารถเปลี่ยนแปลงได้ยาหลายชนิด (ตารางที่ 2) ผู้ป่วยที่มีการทำงานของ CYP2D6 บกพร่อง (poor metabolizer, PM) มักมีระดับของยาเหล่านี้ในกระแสเลือดสูงกว่าปกติ และทำให้การตอบสนองต่อยาเพิ่มมากขึ้น ซึ่งบางครั้งอาจถึงขั้นทำให้เกิดพิษได้ ในทางตรงกันข้าม ผู้ที่มีการทำงานของเอนไซม์ที่สูงกว่าปกติ (ultra rapid metabolizer, UM) มักมีระดับยาเหล่านี้ต่ำกว่าปกติ จึงมีโอกาสตอบสนองต่อยาต่ำกว่าที่ควรหากตัวยาเองเป็นตัวออกฤทธิ์สำคัญ แต่ถ้าเมแทบอลไลต์ที่เกิดขึ้นนั้นมีฤทธิ์ในการรักษามากกว่าตัวยาแม่ (parent drug) ก็อาจจะทำให้มีผู้ที่ เป็น UM มีโอกาสเกิดพิษเพิ่มขึ้น

ยีนที่ควบคุมการสังเคราะห์เอนไซม์ CYP2D6 ในแต่ละบุคคลอาจมีความผิดแผกกันได้มาก ซึ่งปัจจุบันมีผู้รายงานไว้แล้วไม่น้อยกว่า 75 allele ด้วยกัน โดยบาง allele เป็นผลมาจาก SNP หรือการกลายพันธุ์แบบ frame shift รวมทั้งเกิดจากขาดหายไป (deletion) ของยีน CYP2D6 ทั้งยีน เป็นผลให้เอนไซม์ที่สังเคราะห์ขึ้นมาไม่เสถียร หรือมีความสามารถในการทำงานที่ต่ำกว่าปกติ หรือไม่มีการสังเคราะห์เอนไซม์ขึ้นมาเลย ซึ่งบุคคลที่มีลักษณะทางพันธุกรรมของยีน CYP2D6 แบบดังกล่าวจะจัดเป็น PM ส่วนกรณีที่บุคคลบางคนอาจจะมีเอนไซม์ CYP2D6 ที่มีความสามารถในการทำงานที่สูงกว่าปกติ ทั้งนี้เนื่องจากบุคคลกลุ่มนี้มีจำนวนยีน CYP2D6 มากกว่า 1 ชุด (copy) เช่น บางคนอาจ มี CYP2D6*2 ถึง 13 ชุด ดังนั้นบุคคลกลุ่มนี้จะเปลี่ยนแปลงยาที่เป็น substrate ของ CYP2D6 ได้อย่างรวดเร็ว โดยอาจจะเรียกคนกลุ่มนี้ว่า UM นอกจากนี้แล้วบุคคลบางคนจะมีความสามารถในการเปลี่ยนแปลงยาที่เป็น substrate ของ CYP2D6 ได้ปานกลางทั้งนี้เป็นผลจากการมีพันธุกรรมของ CYP2D6 ที่สร้างเอนไซม์ที่มีความสามารถในการทำงานที่ต่ำกว่าปกติ จากรายงานการศึกษาพบว่าความถี่ของยีน CYP2D6 allele ที่พบทั่วไปในประชากรแต่ละเชื้อชาติแตกต่างกัน

CYP2D6 เป็นเอนไซม์สำคัญในการเปลี่ยนแปลงยาที่ใช้ในทางคลินิกในปัจจุบันมากกว่า 25% ดังได้ยกตัวอย่างไว้ในตารางที่ 2 ดังนั้น ผู้ที่เป็น PM ของ CYP2D6 จะมีระดับของยาเหล่านี้ในกระแสเลือดสูงกว่าปกติและมีผลทำให้การตอบสนองต่อยาเหล่านี้เพิ่มขึ้น บางครั้งอาจถึงขั้นทำให้เกิดพิษได้ ตัวอย่างเช่น เมื่อใช้ยา flecainide ในผู้ป่วยที่เป็น PM ของ CYP2D6 ที่มีการทำงานของไตผิดปกติร่วมด้วย จะต้องระมัดระวังเป็นพิเศษ เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีระดับยาในร่างกายสูงเกินไปซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายเต้นเร็วผิดปกติหรือเต้นพริ้ว (ventricular tachycardia/ventricular fibrillation) ได้ ในกรณีของยาระงับอาการซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic เช่น imipramine, desipramine และ nortriptyline ที่มีดัชนีความ

ปลอดภัยค่อนข้างแคบ ถ้าใช้ในขนาดปกติในผู้ป่วยที่เป็น PM ของ CYP2D6 อาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เช่น ง่วงนอนได้ ซึ่งอาการเหล่านี้อาจทำให้แพทย์เข้าใจผิดคิดว่าเป็นอาการของโรคซึมเศร้าที่ยังคงอยู่ จึงอาจเพิ่มขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยขึ้นอีก ในทางตรงกันข้าม ยาบางชนิด เช่น codeine หรือ encainide ถ้าใช้กับผู้ป่วยที่เป็น PM ของ CYP2D6 อาจจะได้ผลในการรักษา ทั้งนี้เนื่องจากก่อนที่ codeine จะออกฤทธิ์ระงับอาการปวดได้จะต้องถูกเอนไซม์ CYP2D6 เปลี่ยนให้เป็น morphine ซึ่งเป็นเมแทบอไลต์ที่มีฤทธิ์ระงับปวดก่อน สำหรับ encainide จะต้องถูกเปลี่ยนโดยเอนไซม์ CYP2D6 ให้เป็น O-desmethylenecainide ซึ่งเป็นเมแทบอไลต์ที่มีความแรงมากกว่าตัวยาแม่ถึง 10 เท่า แต่ถ้าใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่เป็น UM ของ CYP2D6 จะมีโอกาสเกิดพิษจากเมแทบอไลต์เหล่านี้ได้สูง

CYP2C9 POLYMORPHISM

CYP2C9 มีหน้าที่สำคัญในการเปลี่ยนแปลงยาที่ใช้ทางคลินิกหลายชนิด (ตารางที่ 2) ผลจากการวิจัยเมื่อเร็ว ๆ นี้พบว่าผู้ป่วยที่ต้องใช้ยา warfarin ในขนาดต่ำเพื่อยับยั้งการแข็งตัวของเลือดจะมียีน CYP2C9 แบบ CYP2C9*2 และ CYP2C9*3 สูงกว่าผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยา warfarin ในขนาดสูง นอกจากนี้ ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพันธุกรรมของ CYP2C9 เป็นแบบ homozygous ของ CYP2C9*2 หรือ CYP2C9*3 ที่ใช้ยา warfarin จะมีความเสี่ยงต่อภาวะตกเลือดที่รุนแรง รวมทั้งมีโอกาสเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากยาลดน้ำตาลในเลือด เช่น tolbutamide และ glipizide สูงกว่าปกติ ในทำนองเดียวกัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีโอกาสเกิดพิษจากยา phenytoin สูงกว่าปกติด้วย ถึงแม้ว่า CYP2C9 จะทำหน้าที่หลักในการเปลี่ยนแปลงยาหลายตัวในกลุ่ม non-steroidal antiinflammatory แต่เนื่องจากยากลุ่มนี้มีดัชนีความปลอดภัยค่อนข้างกว้าง ความผิดแผกทางพันธุกรรมของเอนไซม์นี้อาจจะไม่ค่อยมีความสำคัญทางคลินิกต่อยากลุ่มนี้เท่าใดนัก เท่าที่มีรายงานในปัจจุบันพบว่ายีน CYP2C9 จะมีอยู่มากกว่า 10 variant allele ด้วยกัน โดย allele ที่พบมากได้แก่ CYP2C9*1, CYP2C9*2 และ CYP2C9*3 โดยจะพบ CYP2C9*2 เฉพาะในประชากรชาวคอเคเซียนเท่านั้น แต่จะไม่พบ allele นี้ในประชากรชาวเอเชีย ส่วน CYP2C9*3 จะพบทั้งในประชากรชาวคอเคเซียนและชาวเอเชีย

CYP2C19 POLYMORPHISM

จากรายงานในปัจจุบันพบว่ายีน CYP2C19 ไม่น้อยกว่า 18 variant alleles โดย CYP2C19 เป็นเอนไซม์สำคัญที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาที่ใช้ในปัจจุบันอีกหลายชนิด (ตารางที่ 2) ดังนั้น ความผิดแผกทางพันธุกรรมของเอนไซม์นี้ย่อมส่งผลต่อการตอบสนองในการรักษาหรือการเกิดอาการข้างเคียง/พิษจากยาเหล่านี้ด้วย ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่เป็น PM ของ CYP2C19 จะมีโอกาสเกิดอาการข้างเคียงจากยา mephenytoin, mephobarbital และ hexobarbital มากกว่าผู้ที่มีการทำงานของเอนไซม์ปกติ extensive metabolizer (EM) และจากรายงานการวิจัยเมื่อเร็ว ๆ นี้พบว่ายาในกลุ่ม proton pump inhibitor เช่น omeprazole สามารถลดกรดในกระเพาะอาหาร รวมทั้งเพิ่มปริมาณ gastrin ในพลาสมาของอาสาสมัครที่เป็น PM ได้ดีกว่าผู้ที่เป็น EM ส่วนอัตราการกำจัดเชื้อ *H. pylori* โดยเฉพาะผู้ที่ติดเชื้อ *H. pylori* ชนิดที่ดื้อ

ต่อ clarithromycin การใช้ omeprazole ร่วมกับ amoxicillin และ clarithromycin ในผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น PM และ ผู้ที่มีการทำงานของเอนไซม์ปกติปานกลาง (intermediate metabolizer, IM) จะสูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่ม EM

บทสรุป

เอนไซม์ CYP เป็นกลุ่มของเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนแปลงยาที่ใช้ทางคลินิก ซึ่งการทำงานของเอนไซม์นี้ถูกควบคุมโดยปัจจัยต่างๆหลายปัจจัย ความแตกต่างทางพันธุกรรมของยีน CYP รวมทั้งอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีผลกระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP จะส่งผลสำคัญต่อการตอบสนองและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาได้ ปัจจุบันความรู้เกี่ยวกับเอนไซม์ CYP เหล่านี้ได้เพิ่มมากขึ้น พร้อมกับความก้าวหน้าในทางศาสตร์อื่นๆ เช่น เภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenomics) ชีวเคมีอณูชีววิทยา (molecular biology) และชีวสารสนเทศ (bioinformatics) เป็นต้น ซึ่งความรู้เหล่านี้จะช่วยให้สามารถอธิบายผลของการตอบสนองต่อยาหรืออาการไม่พึงประสงค์จากยาซึ่งเกิดขึ้นได้แตกต่างกันในแต่ละบุคคลได้อย่างถูกต้องเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Abarca J, Malone DC, Armstrong EP, Grizzle AJ, Hansten PD, Van Bergen RC, Lipton RB. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. J Am Pharm Asso. 2004;44:136-41.
2. Flexner C, Piscitelli SC. Managing drug-drug interactions in HIV disease. http://www.medscape.com/viewprogram/301_pnt.
3. Evans WE, McLeod M. Pharmacogenomics-Drug disposition, drug target, and side effects. New Engl J Med 2003;348:538-49.
4. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. Am J Emerg Med 1996;14:447-50.
5. Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, Aoki FY, Montgomery PR. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. J Am Geriatr Soc. 1988;36:1092-8.
6. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P4502D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. Pharmacogenomics J 2005;5:6-13.
7. Janchawe B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, Chongsuvivatwong V. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. J Clin Pharm Ther 2005; 30:13-20.
8. Kirchheiner J, Brockmoller J. Clinical consequences of cytochrome P4502C9 polymorphisms. Clin Pharmacol Ther 2005;77:1-16.
9. Malone DC, Hutchins DS, Hauptert H, Hansten P, Duncan B, Van Bergen RC, Solomon SL, Lipton RB. Assessment of potential drug-drug interactions with a prescription claims database. Am J Health Syst Pharm. 2005; 62:1983-91.
10. Meyer U. Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. Nature Review 2004;5:669-675.

11. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet* 2002;360:1155-62.
12. Roses AD. Pharmacogenetics and drug development: The path to safer and more effective drugs. *Nature Review* 2004;5:647-55.
13. Weinshilboum R, Wang L. Pharmacogenomics: Bench to bedside. *Nature Review* 2004;5:739-47.

รายนามคณะกรรมการที่ปรึกษาและบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

วาระประจำปี พ.ศ. 2549-2551

คณะกรรมการที่ปรึกษา

ภก.พลตรี สุนันท์ โรจนินิภาด
รศ. พลตรี ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์
รศ.พญ.สุมนา ชมพูทวีป
รศ.พ.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา

คณะกรรมการบริหาร

นายกสมาคม

ดร.อุดม จันทารักษ์ศรี

อุปนายก

ผศ. นพ.ดร.วิทยา ตันสุวรรณนนท์

ผู้ริ่ตำแหน่งนายกสมาคม

เลขาธิการ

ภญ.รศ.สุพีชา วิทยเลิศปัญญา

ฝ่ายวิชาการ

ภญ.ผศ.ดร.วัชรื ลิมปนสิทธิกุล

เหรียญก

ดร.นพ.สุรินทร์ พลเสน

ปฎิคม

ผศ. ยุคลพร ลินรัชตานนท์

นายทะเบียน

ภญ.รศ.สมใจ นครชัย

บรรณาธิการวารสาร

ภญ.รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

กรรมการกลาง

ภก.รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี

รศ.นพ.ประวิทย์ อัครเสรีนนท์

ผศ.ดร.ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม

ภญ.รศ.ดร.ชวนี ทองโรจน์

รศ.ดร.พิศมัย เหล่าภัทรเกษม

ภญ.รศ.ดร.มยุรี ตันติสิระ

ผศ.ดร.เบญจมาศ จันทรฉวี

Therapeutic Breakthrough in Postmenopausal Osteoporosis

*Rebalance bone turnover
in favor of bone formation*

- ▶ **Simultaneously increase bone formation
and decrease bone resorption**

*Reduce GLOBAL vertebral
and hip fracture risks*

Now
available
25 Countries
in Europe



and very soon in Thailand