

การอภิปราย

II ยารักษาแผลเปื่อยเปปติค

รศ. น.พ. ประเสริฐศักดิ์ ตูจันดา

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ในการรักษาแผลเปื่อยเปปติค ต้องการความเข้าใจเกี่ยวกับสาเหตุต่าง ๆ เพื่อความเหมาะสมในการเลือกใช้ยาใหม่ ๆ ที่สังเคราะห์ขึ้นมาอย่างมากมายในปัจจุบัน แม้ว่าการเกิดแผลเปื่อยเปปติคยังไม่ทราบสาเหตุชัดเจน แต่การให้ยาเพื่อระงับการหลั่งกรด-เปปซินหรือเพิ่มความต้านทานให้กับเยื่อผนังกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก และการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของแผล เป็นหลักใหญ่ในการใช้ยารักษา ยาที่ใช้รักษาแผลเปื่อยเปปติค แบ่งเป็น 4 ชนิด ดังนี้

1. ยาลดกรด (Antacids)
2. ยาลดปริมาณกรดและเปปซิน (Drugs affecting acid-pepsin aggression)
 - ก. Acid inhibitor : Anticholinergic drugs, H_2 -receptor antagonists
 - ข. Antipepsins : Carrageenin, amylopectin
 - ค. Antigastrin : Proglumide
3. ยาเพิ่มความต้านทานของ mucosa (Cytoprotective)
Carbenoxolone sodium, Sucralfate, Gefarnate, Prostaglandins, Solcoseryl, Cetraxate, Colloidal bismuth
4. พวกอื่น ๆ (Miscellaneous)
 - Drugs affecting gastric emptying time : Metoclopramide
 - Antiflatulence : Simethicone
 - Local anesthetics : Oxethazaine, Benzocaine
 - Drugs acting on hypothalamus : Sulpiride, Diazepam
 - Tricyclic antidepressant : Trimipramine
 - α_2 -adrenoceptor agonists
 - Medicinal plants : Plantain banana

ยาลดกรด

เป็นยาที่ช่วยลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร มีฤทธิ์เป็นด่าง และออกฤทธิ์เฉพาะที่ จุดประสงค์ที่สำคัญของการให้ยานี้ คือ ช่วยบรรเทาอาการต่าง ๆ เช่น ปวดท้อง แน่นท้อง แด่ยาไม่

ได้ช่วยให้แผลหายเร็วขึ้น

แบ่งยาลดกรดออกเป็น 2 ชนิด

1. Potent antacids ได้แก่ NaHCO_3 CaCO_3 Magnesium salts
2. Non-potent antacids ได้แก่ Aluminium salts

Sodium bicarbonate ออกฤทธิ์ได้รวดเร็วและลดกรดได้ดีมาก แต่ออกฤทธิ์สั้นมาก เมื่อกระเพาะอาหารว่างจะออกฤทธิ์สั้นกว่า 30 นาที โดยปกติไม่ใช้ยานี้ในการรักษา แต่จะใช้เพื่อระงับอาการต่าง ๆ ให้ความสบายเร็วเท่านั้น ข้อเสียของยามีมาก เช่น ทำให้มีสภาวะเป็นด่าง systemic alkalosis, sodium retention, CO_2 formation เป็นต้น

Calcium carbonate ออกฤทธิ์ค่อนข้างยาว ลดกรดได้ดีและรวดเร็ว แต่มีข้อเสียมาก เช่น ท้องผูก acid-rebound, hypercalcemia, milk-alkali syndrome, nephrolithiasis เป็นต้น จึงทำให้ไม่เป็นที่นิยมใช้มากนัก

Magnesium salts เช่น magnesium hydroxide, magnesium carbonate, magnesium oxide, magnesium trisilicate ลดกรดได้ดีและเร็ว ออกฤทธิ์ได้นานพอควร ข้อเสีย คือ ทำให้ท้องเดิน ในรายที่ไตไม่ดีอาจเกิดพิษจากแมกนีเซียมได้ ไม่นิยมใช้ในรูปแบบของยาชนิดเดียว แต่จะใช้ร่วมกับเกลือของอะลูมิเนียม

Aluminium salts เช่น $\text{Al}(\text{OH})_3$ ออกฤทธิ์ค่อนข้างช้าและหมดฤทธิ์ค่อนข้างเร็ว ทำให้ท้องผูก ไม่ทำให้เกิด acid rebound หรือ systemic alkalosis ข้อเสียที่สำคัญ คือ ลดการดูดซึมของ phosphate ฤทธิ์ดูดซับยาต่าง ๆ และทำให้ gastric emptying time ช้าลง

Antacid Combinations เป็นการผสมยาลดกรดตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปเข้าด้วยกัน โดยมีจุดประสงค์เพื่อเสริมฤทธิ์ให้ดีขึ้นและลดฤทธิ์ข้างเคียงที่ไม่ต้องการให้น้อยลง เช่น Alum Milk เป็นส่วนผสมระหว่าง aluminium hydroxide กับ magnesium hydroxide ในอัตราส่วน 2 ต่อ 1

นอกจากนี้ยังมียาลดกรดที่ผสมเข้าด้วยกันเป็น stable monosubstance เช่น Aluminium magnesium hydroxide carbonate hydrate (Hydrotalcite) Complex hydroxymagnesium aluminium (Magaldrate) Hydrated aluminium-magnesium hydroxycarbonate (Almagate)

ยาเหล่านี้มีฤทธิ์ได้รวดเร็วและออกฤทธิ์ได้นานกว่ายาลดกรดที่ผสมกันแบบธรรมดา และยังสามารรถรักษาระดับ พี เอช ได้ 3-5 ไม่มี acid rebound ไม่ถูกดูดซึม และไม่ละลายน้ำ

หลักการบริหารยาลดกรดโดยทั่วไป

1. เลือกยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยและยามีฤทธิ์ลดกรดได้ดี
2. เป็นยาลดกรดที่ไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย
3. ยาน้ำดีกว่ายาเม็ด
4. คำนึงถึงระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยา
ถ้ากระเพาะอาหารว่าง ยาจะอยู่ในกระเพาะได้นาน 20-40 นาที
ถ้ากระเพาะมีอาหารเต็ม ยาจะอยู่ในกระเพาะได้นาน 1-2 ชั่วโมง
5. ขนาดของยาและความถี่ของการให้ยา ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคและอาการของผู้ป่วย โดยทั่วไปถ้าเป็นยาน้ำ ให้ยาครั้งละ 15-30 มล. 1 ชั่วโมง (และ 3 ชั่วโมง) หลังอาหาร และก่อนนอน
6. ระวังในรายที่จำกัดเกลือ
7. ถ้าเป็นยาน้ำ ต้องเขย่าขวดให้ยาผสมเข้ากัน
8. ยาที่เก็บไว้นาน เช่น เกลืออะลูมิเนียม มักเสื่อมคุณภาพลง

ลักษณะของยาลดกรดที่ดี

1. มีประสิทธิภาพการลดกรดดี
2. ออกฤทธิ์เร็วและระยะเวลาการออกฤทธิ์นาน
3. ลดกรดแล้ว ฟี เอช ไม่เกิน 4
4. มีรสดี
5. มีผลข้างเคียงน้อยที่สุดและไม่มีอันตราย
6. มีปริมาณของโซเดียมและโปแตสเซียมน้อย
7. ราคาถูกและหาซื้อได้ง่าย

ผลข้างเคียงของยาลดกรด

1. Disturbance of bowel function
2. Acid-rebound phenomenon
3. Metabolic alkalosis, CO_2 formation
4. Hypercalcemia
5. Milk-alkali syndrome
6. Renal calculi
7. Sodium toxicity
8. Hypermagnesemia
9. Phosphate deficiency

10. Intestinal obstruction

11. Alkaline urine

ปฏิกิริยากับยาอื่น ๆ

ยาลดกรดมีปฏิกิริยากับยาหลายกลุ่ม เช่น Tetracycline, Anticholinergic drugs, Barbiturate, Iron, PAS, INH, Phenylbutazone, Penicillin, Sulfonamide, Nalidixic acid, Nitrofurantoin, Propranolol, Phenothiazine, Digitalis, Diflunisal, Clorazepate, Ketoconazole เป็นต้น

ยาเพิ่มความต้านทานของ mucosa

Carbenoxolone sodium

ได้จากการสกัดรากชะเอม (Licorice root) ยาสังเคราะห์มาจาก glycerhizic acid ใช้ได้ผลดีมากในแผลกระเพาะอาหาร มี half-life 1-2 ชั่วโมงและขับถ่ายทางน้ำดี 80%

กลไกการออกฤทธิ์

เพิ่มการสร้างเมือกในกระเพาะอาหาร โดยเพิ่มทั้งปริมาณ การหลั่ง ความเหนียว ช่วยให้แผลหายเร็วขึ้น

ทำให้เซลล์ของกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็กมีอายุยืนมากขึ้น ลดการอักเสบ

ป้องกันการผ่านกลับของ H^+

ด้านการออกฤทธิ์ของเปปซิน

ไม่มีผลต่อการหลั่งของน้ำหลั่งในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก

ขนาดรักษา ครั้งละ 100 มก. วันละ 3 ครั้ง ใน 1-2 สัปดาห์แรก

ครั้งละ 50 มก. วันละ 3 ครั้ง ในสัปดาห์ต่อมาจนครบ 6-8 สัปดาห์

ผลข้างเคียง

potentiate ฤทธิ์ของ aldosterone จึงทำให้มีการคั่งของโซเดียมและบวม มี hypokalemia ปวดศีรษะ แก้โดยให้โปแตสเซียมและยาขับปัสสาวะ ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจ electrolyte ทุก ๆ 2-3 อาทิตย์

ฤทธิ์ข้างเคียงข้างต้นพบมากเกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ จึงเป็นเหตุที่ทำให้ความนิยมลดลง แม้ว่ายาจะให้ผลในการรักษาดีมากก็ตาม

ปฏิกิริยากับยาอื่น ปฏิกิริยาที่มีความสำคัญทางคลินิกได้แก่ปฏิกิริยากับ Spironolactone, Antacids, Anticholinergic drugs

ข้อควรระวัง ในโรคไต โรคหัวใจ โรคตับ ความดันโลหิตสูง ในคนสูงอายุและในรายที่จำกัดเกลือ

Cetraxate ใช้มากพอสมควรในทวีปเอเชีย ยังไม่มีการใช้ยานี้ในสหรัฐอเมริกาและยุโรป

กลไกการออกฤทธิ์ ช่วยเพิ่ม microcirculation ที่บริเวณแผล จึงได้ผลดีมากในรายที่มี decrease blood flow ใน stress ulcer

ช่วยกระตุ้นให้มีการหลั่ง mucous เพิ่มขึ้น

ยับยั้งการเปลี่ยน pepsinogen ให้เป็น pepsin

ยับยั้ง H^+ back diffusion

ยาถูกทำลายที่ตับและถูกขับออกทางไต

ขนาดรักษา 200 มก. วันละ 4 ครั้ง หลังอาหาร และก่อนนอน

ผลข้างเคียง, ท้องผูก คลื่นไส้ เบื่ออาหาร ผื่นตามตัว

Sucralfate เป็น basic aluminium salt ของ sulfate disaccharide ยาถูกดูดซึมได้น้อยมากจากระบบทางเดินอาหาร

กลไกการออกฤทธิ์ เมื่อยาถูกกับกรดในกระเพาะอาหาร จะเปลี่ยนสภาพเป็นสารที่ขึ้นเหนียวและติดแน่นกับแผล ยาจะรวมตัวกับ tissue protein เป็น polyvalent bridge ระหว่างยา (ประจุลบ) และโปรตีนที่แผล (ประจุบวก) จึงช่วยป้องกันการแทรกซึมผ่านของ กรด เปปซิน เกลื่อน้ำดี และ H^+

นอกจากนี้ยังสามารถดูดซับ เปปซินและเกลื่อน้ำดีได้ด้วย

ผลการรักษา ได้ผลดีเท่ากับ H_2 -receptor antagonist

ขนาดรักษา ครั้งละ 1000 มก. วันละ 4 เวลา ก่อนอาหารครึ่งชั่วโมงถึงหนึ่งชั่วโมง และก่อนนอน ควรให้ยานาน 6-8 สัปดาห์

ผลข้างเคียง พบน้อยและไม่รุนแรง เช่น ท้องผูก คลื่นไส้ อาเจียน ลมพิษ มึนงง เวียนศีรษะ

Colloidal bismuth

เป็นเกลือเชิงซ้อนของบิสมัท การออกฤทธิ์แตกต่างกับยาลดกรดที่มีบิสมัทผสมอยู่ และยาไม่มีฤทธิ์ลดกรดเลย

กลไกการออกฤทธิ์ คล้าย sucralfate ในภาวะเป็นกรดยาจะแตกตัวได้ bismuth oxychloride และ bismuth citrate ใน พี เอช 2.5-3.5 และจะจับแน่นกับโปรตีนที่แผลเป็นสาร

เชิงซ้อน คือ bismuth mucoprotein complex ซึ่งสามารถป้องกันการแทรกซึมของกรด เปปซิน เกลื่อน้ำดี และ H^+ ได้

นอกจากนี้ยังสามารถจับกับโปรตีนในเปปซิน ทำให้เปปซินหมด proteolytic activity ผลการรักษา ได้ผลดีเท่ากับ H_2 -receptor antagonist และมีบางรายงานว่ามี relapse rate ช้า และต่ำกว่าด้วย

ขนาดรักษา มีทั้งยาน้ำและเม็ด ยาน้ำ ครั้งละ 5-10 มล.ผสมน้ำ 20 มล. วันละ 4 ครั้ง ครั้งชั่วโมงก่อนอาหารและก่อนนอน ข้อสำคัญในการบริหารยา จะต้องรับประทานยานี้เมื่อกระเพาะอาหารว่าง ห้ามยาลดกรดและอาหารประเภทนม ยาเม็ด ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 4 ครั้ง เช่นเดียวกับยาน้ำทุกประการ และต้องเคี้ยวยาด้วย

ผลข้างเคียง ลื่นเป็นสีดำ อุจจาระดำ รสเฟื่อน กลิ่นแอมโมเนียจากยาซึ่งแก้ไข้โดยให้ยาเม็ดแทน นอกจากนี้มี คลื่นไส้ อาเจียน

บิสมีทถูกดูดซึม เข้าร่างกายและอาจทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาทได้ แต่ยังไม่เคยพบในผู้ป่วยที่ใช้ยานี้รักษา ยาถูกขับถ่ายทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่ พบว่าในผู้ป่วยบางรายมีระดับของบิสมีทสูงขึ้นในเลือดและปัสสาวะเล็กน้อยแต่ในสมองมีระดับต่ำมาก

ข้อควรระวัง ในรายไตพิการ ดังครรภ์ ไม่ให้ยาพร้อมกับ tetracycline อย่าให้ยานานเกิน 4-6 สัปดาห์

Prostaglandins

เป็นกรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัว มีหลายชนิด และออกฤทธิ์ต่ออวัยวะต่าง ๆ ที่ร่างกาย แต่ที่ออกฤทธิ์ต่อระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะเกี่ยวกับการหลั่งกรดและการหายของแผล ได้แก่ Prostaglandin- E_2 ซึ่งพบในระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะมีมากที่เยื่อกระเพาะอาหาร Prostaglandin analogues สามารถให้ได้ทางปากและออกฤทธิ์ได้ดีมาก การใช้ในการรักษาผู้ป่วย ยังอยู่ในขั้นทดลอง ตัวอย่าง เช่น 16,16-dimethyl PG E_2

15(R)-15-methyl PG E_2 15(S)-15-methyl PG E_2

กลไกการออกฤทธิ์

1. ออกฤทธิ์ลดการหลั่งกรด เปปซิน ทั้งในภาวะ basal และเมื่อถูกกระตุ้น
2. เพิ่ม gastric mucosal blood flow
3. เพิ่มปริมาณและความเหนียวของ gastric mucous
4. เป็น cytoprotective คือ สามารถป้องกันและยับยั้งไม่ให้เกิดแผลจากยาและภาวะต่าง ๆ เช่น aspirin, alcohol ภาวะเครียด น้ำเลือดและใช้ในขนาดที่ต่ำกว่าขนาดที่ลดกรดหลายเท่า
5. เพิ่ม gastric bicarbonate secretion

ผลข้างเคียง ที่พบน้อยมาก คือ ท้องเดิน ในบางรายอาจมีอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน