

ไอคาทิบานท์: ยารักษาโรคบวมได้ผิวหนังและเยื่อเมือกจากพันธุกรรม

Icatibant: A Medication for Treatment of Hereditary Angioedema

ศุภวัฒน์ ตระกูลเตชะ ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: supawat.tak@gmail.com

Supawat Takultacha, Pharm.D.

Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

Corresponding author e-mail: supawat.tak@gmail.com

อภิษฐา ศุภสิทธิกุลชัย ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี

e-mail: as_wow@hotmail.com

Apichaya Suppasittikulchai, Pharm.D.

Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

e-mail: as_wow@hotmail.com

บทคัดย่อ

ไอคาทิบานท์เป็นเปปไทด์สังเคราะห์ของกรดอะมิโน 10 ชนิด ที่เลียนแบบโครงสร้างของเบรดีไคนิน มีข้อบ่งใช้ในการรักษาอาการกำเริบจากโรคบวมได้ผิวหนังและเยื่อเมือกจากพันธุกรรม กลไกการออกฤทธิ์ของยาชนิดนี้คือ แข่งขันกับเบรดีไคนินในการจับตัวรับเบรดีไคนินประเภทที่ 2 ทำให้การขยายตัวของหลอดเลือดและการซึมผ่านของหลอดเลือดฝอยลดลง จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ไอคาทิบานท์มีประสิทธิภาพในการลดความรุนแรงของโรคได้ดีกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไอคาทิบานท์จึงถูกแนะนำในแนวเวชปฏิบัติให้ใช้ในการรักษาอาการกำเริบจากโรคบวมได้ผิวหนังและเยื่อเมือกจากพันธุกรรม นอกจากนี้ ยังมีการนำไอคาทิบานท์มาใช้ในการรักษาโรคบวมได้ผิวหนังและเยื่อเมือกที่เกิดจากยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors อย่างไรก็ตาม ไอคาทิบานท์กลับมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคืออาการบริเวณที่ฉีด ได้แก่ อาการบวม แดง ปวด ซึ่งส่วนใหญ่ไม่รุนแรงและหายเองได้ โดยสรุปคือไอคาทิบานท์เป็นหนึ่งในตัวยาที่สำคัญที่ใช้รักษาโรคบวมได้ผิวหนังและเยื่อเมือกจากพันธุกรรม ไม่เพียงแต่ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตแต่ยังสามารถลดอัตราการตายจากโรคได้

Abstract

Icatibant is a synthetic decapeptide analogue of bradykin. It is indicated for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema. The mechanism of action is a competitive bradykinin B2-receptor antagonist, which results in decreasing both vasodilation and capillary permeability. From the literature review, icatibant statistically significantly reduces disease severity in comparison to the control group. It is for this reason that the clinical practice guidelines recommend icatibant for the treatment of hereditary angioedema. In addition, icatibant is also used to treat angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. However, the difference in efficacy is not statistically significant in comparison to the control group. The most common adverse reactions are injection site reactions, which include swelling, redness and pain. These are mostly mild and self-resolved. In conclusion, icatibant is considered to be an important drug for the treatment of hereditary angioedema which not only improves quality of life but also reduces mortality from the disease.

คำสำคัญ: ไอคาทิบานท์; โรคบวมได้ผิวหนังและเยื่อเมือกจากพันธุกรรม; แบริตีไคนิน

การอ้างอิงบทความ:

ศุภวัฒน์ ตระกูลเตชะ, อภิขยา ศุภสิทธิกุลชัย. ไอคาทิบานท์: ยารักษาโรคบวมได้ผิวหนังและเยื่อเมือกจากพันธุกรรม. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(3):248-65.

Keyword: icatibant; hereditary angioedema; bradykinin

Citation:

Takultacha S, Suppasittikulchai A. Icatibant: A medication for treatment of hereditary angioedema. Thai J Hosp Pharm. 2022;32(3):248-65.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายพยาธิสรีรวิทยา และแนวทางการรักษาโรคบวมได้ผิวหนังและเยื่อเมือกจากพันธุกรรมได้
2. สามารถอธิบายข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ และผลลัพธ์ทางคลินิกของไอคาทิบานท์ (icatibant) ได้
3. สามารถนำความรู้จากบทความมาประยุกต์ใช้ในการบริหารทางเภสัชกรรมได้

บทนำ

โรคบวมได้ผิวหนังและเยื่อเมือกจากพันธุกรรม (hereditary angioedema; HAE) เป็นโรคหายากทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดแบบยีนเด่น (rare autosomal dominant disorder)¹ โดยปัจจุบันยังไม่พบข้อมูลความชุกของโรคชนิดนี้ในประเทศไทย อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาว่าความชุกของโรคนี้อยู่ในช่วง 1 รายต่อประชากรทั่วไป 50,000 ราย โดยไม่ขึ้นกับเชื้อชาติและเพศ² HAE จัดอยู่ในกลุ่มของโรคบวมได้ผิวหนังและเยื่อเมือก (angioedema) ที่มีลักษณะเฉพาะ^{1,3} คือ

1. ผู้ป่วยมีอาการบวมของผิวหนังหรือเยื่อเมือกที่ไม่สามารถคาดการณ์ได้ว่าจะเกิดขึ้นเมื่อใด
2. ผู้ป่วยไม่มีอาการผื่นลมพิษ (urticaria) หรืออาการคัน (pruritus)
3. ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการให้ยาต้านฮิสตามีน ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ และอีพินะเฟริน

จากลักษณะเฉพาะและเป็นโรคที่พบได้ยากทำให้ HAE จัดเป็นหนึ่งในโรคที่มีความรุนแรงและอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากการขาดอากาศหายใจจากการบวมบริเวณกล่องเสียง โดยมีรายงานว่าผู้ป่วย HAE มีโอกาสเสียชีวิตจากการบวมบริเวณกล่องเสียงเฉลี่ย 1 ใน 20 ราย⁴

ประเภทของ HAE

HAE สามารถแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ได้ดังนี้^{1,3}

1. HAE ที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่มีชื่อว่า *SERPING1* สามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภทย่อย ได้แก่

1.1 HAE ประเภทที่ 1 (type 1 HAE) คือ HAE ที่มีระดับของโปรตีน C1 inhibitor (C1-INH) ในร่างกายต่ำ (C1-INH deficiency) พบได้ประมาณร้อยละ 85

1.2 HAE ประเภทที่ 2 (type 2 HAE) คือ HAE ที่มีระดับ C1-INH ปกติ แต่ไม่สามารถทำงานได้ (C1-INH dysfunction) พบได้ประมาณร้อยละ 15

2. HAE ที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ *SERPING1* ทำให้ผู้ป่วย HAE กลุ่มนี้มีระดับและการทำงานของ C1-INH ที่ปกติ โดยเรียก HAE ประเภทนี้ว่า HAE with normal C1-INH

ในบทความนี้จะมุ่งเน้นไปที่ HAE ประเภทที่ 1 และ 2 ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ของไอคาทิบานท์ (icatibant)

สาเหตุ

HAE ประเภทที่ 1 และ 2 เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *SERPING1* ซึ่งทำหน้าที่สร้างโปรตีน C1-INH โดย C1-INH มีหน้าที่ควบคุมการสร้างแบริตีไคนิน (bradykinin)^{1,3} ให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมผ่าน comple-

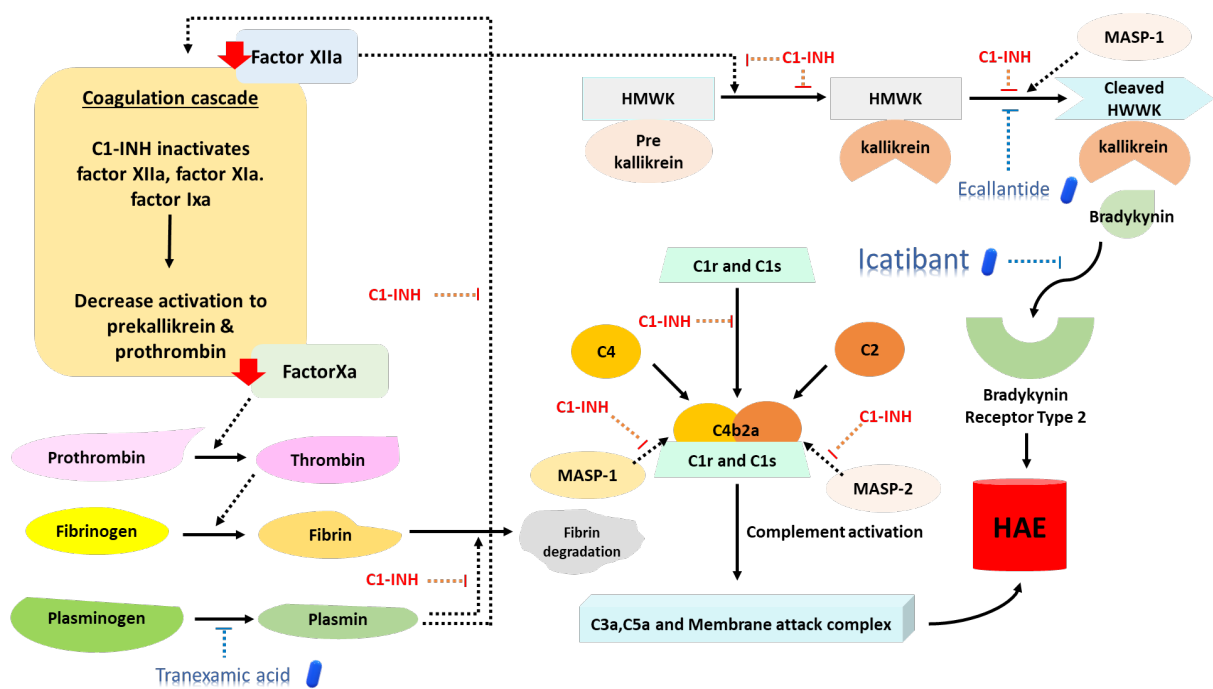
ment, contact-system, coagulation และ fibrinolytic pathways⁵ การกลายพันธุ์ดังกล่าวทำให้ปริมาณ C1-INH ลดลงหรือทำให้ C1-INH ไม่สามารถทำงานได้ ส่งผลให้แบริคไคไนน์ถูกสร้างและจับกับ bradykinin B2 receptor ได้มากขึ้น มีผลเพิ่มการซึมผ่านของหลอดเลือด และเกิดการขยายตัวของหลอดเลือด ทำให้เกิดอาการกำเริบของ HAE ตามมา^{1,3} โดยหน้าที่ของ C1-INH มีดังนี้^{5,6}

1. ยับยั้งการเปลี่ยนเอนไซม์ prekallikrein เป็นเอนไซม์ kallikrein และยับยั้งการสร้าง bradykinin จาก high-molecular-weight kininogen (HMWK) จากเอนไซม์ kallikrein

2. ยับยั้งการกระตุ้น complement 4 (C4), complement 2 (C2) ผ่านการยับยั้ง complement proteases C1r และ C1s, mannose-binding lectin-associated serine proteases ชนิดที่ 1 และ 2 (MASP-1, MASP-2) มีผลลดการเกิด complement activation จาก complement 3a (C3a), complement 5a (C5a) และ membrane attack complex

3. ยับยั้งการสร้าง factor XIIa, factor XIa, factor IXa, plasmin ซึ่งมีผลต่อการสร้าง bradykinin จาก HMWK

โดยกลไกการเกิดโรค HAE หน้าที่ของ C1-INH และยาที่เกี่ยวข้องสามารถแสดงได้ดังรูปที่ 1



คำอธิบาย: ลูกศรสีแดงลง หมายถึงปริมาณที่ลดลง

C1-INH: C1 inhibitor; C1r: complement 1r; C1s: complement 1s; C2: complement 2;
C3a: complement 3a; C4: complement 4; C4b2a: complement 4b and complement 2a;
C5a: complement 5a; HAE: hereditary angioedema; HMWK: high-molecular-weight kininogen;
MASP-1: mannose-binding lectin-associated serine proteases-1;
MASP-2: mannose-binding lectin-associated serine proteases-2

รูปที่ 1 กลไกการกระตุ้น HAE หน้าที่ของ C1-INH และยาที่เกี่ยวข้อง^{5,6}

อาการของโรค

ลักษณะอาการของ HAE ประเภทที่ 1 และ 2 จะมีช่วงอาการกำเริบและมีช่วงที่โรคสงบอาการกำเริบในครั้งแรกสามารถเกิดในช่วงอายุใดก็ได้ แต่ส่วนใหญ่มักเกิดในช่วงวัยเด็กหรือวัยรุ่น^{1,3} โดยผู้ป่วยอาจมีอาการนำ (prodromal symptoms) เช่น การเกิดผื่นแบบ erythema marginatum ซึ่งเป็นผื่นที่มีลักษณะเฉพาะในผู้ป่วย HAE (พบได้ร้อยละ 42 – 58, พบมากในเด็ก)¹ อาการชา หรืออาการอ่อนแรง⁵ เป็นต้น หลังจากนั้นผู้ป่วยจะมีอาการของ HAE ตามมา โดยอาการหลักของ HAE ที่พบบ่อยจะประกอบด้วย 3 ระบบ^{1,3,5} ดังนี้

1. อาการบวมทางผิวหนัง ได้แก่ การบวมตามแขน ขา ลำตัว หรืออวัยวะเพศ
2. อาการบวมในระบบทางเดินอาหาร ทำให้เกิดการปวดบริเวณช่องท้อง
3. อาการบวมในระบบทางเดินหายใจส่วนบน ทำให้เกิดการบวมบริเวณกล่องเสียง

หากไม่ได้รับการรักษา ผู้ป่วยอาจมีอาการ 2 ถึง 5 วัน⁵ และสามารถเป็นซ้ำได้ตลอดช่วงชีวิตของผู้ป่วย^{1,3} จะเห็นได้ว่าอาการทั้งหมดของ HAE รบกวนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและผู้ดูแลเป็นอย่างมาก¹

ปัจจัยเสี่ยงที่อาจกระตุ้นให้อาการของ HAE กำเริบ ได้แก่ การทำทันตกรรม ความเครียด การติดเชื้อ การบาดเจ็บของร่างกาย ยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) และยาเอสโตรเจน^{1,3}

เนื่องจากสารสำคัญในการเกิดอาการกำเริบจาก HAE คือ bradykinin ไม่ใช่ฮิสตามีนหรือการกระตุ้นผ่าน

mast cells จึงทำให้ผู้ป่วย HAE ไม่มีอาการของผื่นลมพิษและไม่มีอาการคันตามลักษณะเฉพาะ และทำให้ยาในกลุ่มยาด้านฮิสตามีนและยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษา HAE^{1,3}

การวินิจฉัย

การวินิจฉัย HAE ประเภทที่ 1 และ 2 จะใช้การซักประวัติ เช่น ประวัติการเป็น HAE ในครอบครัว การไม่ตอบสนองต่อยาต้านฮิสตามีน ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ และอีพินเฟรีน การมีอาการปวดท้องอย่างรุนแรงเป็นระยะ หรือการไม่พบผื่นลมพิษขณะมีอาการ เป็นต้น ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยัน ได้แก่ การทำงานของ C1-INH ระดับของ C1-INH และ ระดับของ C4¹ โดยมีค่าดังแสดงในตารางที่ 1

การรักษา

จุดมุ่งหมายของการรักษาอาการกำเริบจาก HAE ประเภทที่ 1 และ 2 คือลดระยะเวลาการเกิดอาการกำเริบ บรรเทาอาการกำเริบที่รบกวนคุณภาพชีวิต และช่วยลดความเสี่ยงของการขาดอากาศหายใจ จากแนวเวชปฏิบัติของ The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema -The 2021 revision and update และ US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema พบว่าควรให้ยารักษาอาการกำเริบจาก HAE ให้เร็วที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ โดยมีกลุ่มยาดังต่อไปนี้ (ตารางที่ 2)^{1,3}

ตารางที่ 1 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไปที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย HAE ประเภทที่ 1 และ 2¹

	การทำงานของ C1-INH	ระดับของ C1-INH	ระดับของ C4 ^a
HAE ประเภทที่ 1	ลดลง	ลดลง	ลดลง
HAE ประเภทที่ 2	ลดลง	ปกติหรือสูงขึ้น	ลดลง

^a ระดับของ C4 จะลดลงทั้งผู้ป่วย HAE ประเภทที่ 1 และ 2 เนื่องจากถูกนำมาใช้ในการสร้าง bradykinin ผ่าน complement system³

ตารางที่ 2 ยาที่ใช้รักษาอาการกำเริบของ HAE^{1,3,5}

ชื่อยา	ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการรับรอง ในต่างประเทศ	ขนาดยา	กลไก	อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ
Plasma-derived C1-INH (Berinert [®])	รักษาอาการกำเริบจาก HAE ใน ผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่รวมถึงผู้ป่วย หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร	20 U/kg IV	ยับยั้งเอนไซม์ kallikrein, coagulation factors XIIa, XIIf และ Xla, C1s, C1r, MASP-1, MASP-2, และ plasmin	Rare: anaphylaxis
Recombinant C1-INH (Ruconest [®])	รักษาอาการกำเริบจาก HAE ใน ผู้ป่วยช่วงวัยรุ่นและผู้ใหญ่รวมถึง ผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร	50 U/kg IV (ขนาดยาสูงสุดคือ 4,200 U)	ยับยั้งเอนไซม์ kallikrein, coagulation factors XIIa, XIIf และ Xla, C1s, C1r, MASP-1, MASP-2, และ plasmin	Rare: anaphylaxis
Ecallantide (Kalbitor [®])	รักษาอาการกำเริบในผู้ป่วย HAE อายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป	30 mg SC	ยับยั้งเอนไซม์ kallikrein	Common: prolonged PTT Uncommon: antidrug antibodies Rare: anaphylaxis
Icatibant (Firazyr [®])	รักษาอาการกำเริบในผู้ป่วย HAE อายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป	ขนาดยาในเด็ก: 12 - 25 kg ให้ขนาด 10 mg SC 26 - 40 kg ให้ขนาด 15 mg SC 41 - 50 kg ให้ขนาด 20 mg SC 51 - 65 kg ให้ขนาด 25 mg SC มากกว่า 65 kg ให้ขนาด 30 mg SC ขนาดยาในผู้ใหญ่: 30 mg SC	ยับยั้ง bradykinin B2 receptor	Common: injection-site reaction

C1r: complement 1r; C1s: complement 1s; IV: intravenous; MASP-1: mannose-binding lectin-associated serine proteases-1; PTT: prothrombin time;
SC: subcutaneous; U/kg: ยูนิต์ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

1. Exogenous C1 – INH

เนื่องจากทั้งผู้ป่วย HAE ประเภทที่ 1 และ 2 มีความบกพร่องของ C1-INH ดังนั้นการให้ exogenous C1-INH จึงเป็นหนึ่งในการรักษา HAE ที่สำคัญ โดยยาในกลุ่มนี้มี 2 ชนิดได้แก่ plasma-derived C1-INH (ชื่อการค้า Berinert®) และ recombinant C1-INH (ชื่อการค้า Ruconest®)

2. Kallikrein inhibitor

ยาในกลุ่มนี้จะยับยั้งเอนไซม์ kallikrein ซึ่งทำหน้าที่ตัดส่วนของโปรตีน high-molecular-weight kininogen ให้เป็น bradykinin จึงช่วยลดระดับ bradykinin ในร่างกายได้ โดยยาในกลุ่มนี้มี 1 ชนิด คือ ecallantide (ชื่อการค้า Kalbitor®) ข้อควรระวังคือ มีรายงานการเกิดอาการแพ้รุนแรงแบบ anaphylaxis จากการใช้ยาชนิดนี้ประมาณร้อยละ 3 ถึง 4 จึงมีคำแนะนำให้ใช้ยาชนิดนี้ในสถานพยาบาลเท่านั้น

3. Bradykinin B2 receptor antagonist

การยับยั้ง bradykinin B2 receptor ทำให้ bradykinin ไม่สามารถออกฤทธิ์และช่วยรักษาอาการของ HAE ได้ โดยยาในกลุ่มนี้มี 1 ชนิด คือ icatibant (ชื่อการค้า Firazyr®) ซึ่งเป็น competitive antagonist ที่จำเพาะและ selective ต่อ bradykinin B2 receptor

โดยรายละเอียดของยาชนิดนี้จะกล่าวในส่วนถัดไป

4. ยากลุ่มอื่น ๆ

ในสถานพยาบาลที่ไม่มีกลุ่มยาทั้ง 3 ชนิดข้างต้น อาจใช้ solvent detergent-treated plasma หรือ fresh frozen plasma ทดแทน สำหรับ tranexamic acid หรือ danazol จัดเป็นยาที่ไม่มีหรือมีประสิทธิผลในการรักษา HAE ต่ำ จึงไม่แนะนำให้ใช้ อย่างไรก็ตาม ยาทั้งสองชนิดอาจใช้เป็นทางเลือกสำหรับการป้องกันอาการกำเริบในระยะยาวได้

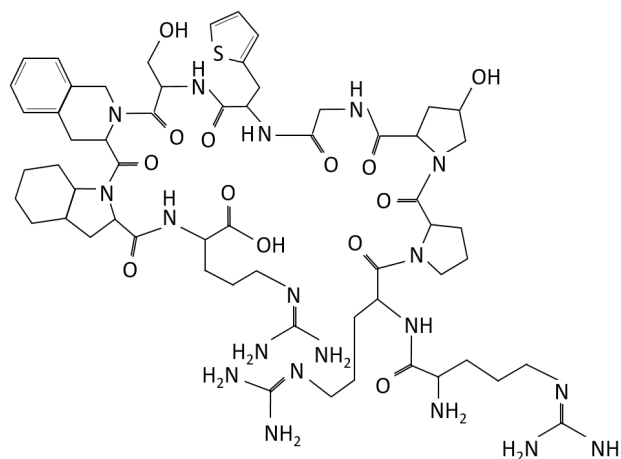
ข้อมูลทั่วไป⁷

Icatibant เป็นยาในกลุ่ม bradykinin B2 receptor antagonist จำหน่ายในประเทศไทยในชื่อการค้า Firazyr® โดยมีบริษัท ทาเคดา (ประเทศไทย) จำกัด เป็นผู้จำหน่าย

ชื่อทางเคมี: synthetic peptidomimetic drug ประกอบด้วยกรดอะมิโน 10 ชนิด

สูตรโมเลกุล: $C_{59}H_{89}N_{19}O_{13}S$ โดยมีสูตรโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 2

รูปแบบยา: ยาอยู่ในรูปสารละลายใส ไม่มีสี ถูกบรรจุในเข็มสำหรับพร้อมฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง มี 1 ขนาด คือ 1 เข็มมี 30 มิลลิกรัมต่อ 3 มิลลิลิตร แบบใช้ครั้งเดียว



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้าง icatibant

เภสัชพลศาสตร์

Icatibant เป็น competitive antagonist ที่จำเพาะและ selective ต่อ bradykinin B2 receptor โดยหลังจากที่ยาเข้าสู่ร่างกาย icatibant จะแข่งขันกับ bradykinin ในการจับ bradykinin B2 receptor ทำให้ bradykinin ไม่สามารถจับกับ bradykinin B2 receptor ได้ ผลดังกล่าวทำให้การบวมของเยื่อเมือกลดลง จึงใช้รักษาอาการกำเริบของ HAE ได้⁷

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมยา: icatibant มีค่าชีวสมมูลร้อยละ 97 มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่อาการดีขึ้นร้อยละ 50 ประมาณ 2 ชั่วโมง⁷

การกระจายยา: icatibant มีค่าปริมาตรการกระจายยาในผู้ใหญ่ 29 ± 8.7 ลิตร⁷ ในเด็กอายุมากกว่า 2 ปี 0.39 ± 0.11 ลิตรต่อกิโลกรัม ในวัยรุ่น 0.44 ± 0.18 ลิตรต่อกิโลกรัม⁸

การเปลี่ยนแปลงสภาพยา: icatibant ถูกเมแทบอลิซึมผ่าน proteolytic enzymes ได้สารที่ไม่ออกฤทธิ์ มีค่าครึ่งชีวิตในผู้ใหญ่ 1.4 ± 0.4 ชั่วโมง⁷ ในเด็กอายุมากกว่า 2 ปี 0.8 ± 0.04 ชั่วโมง ในวัยรุ่น 1.34 ± 0.96 ชั่วโมง⁸

การกำจัดยา: icatibant ถูกกำจัดผ่านทางปัสสาวะในรูปแบบเดิมน้อยกว่าร้อยละ 10⁷

ปฏิกิริยาระหว่างยา

Icatibant ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ได้แก่ CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 และไม่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP 1A2, 3A4 จึงไม่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่ถูกทำลายโดยเอนไซม์ดังกล่าว อย่างไรก็ตาม การใช้ยาในกลุ่ม ACEIs อาจบดบังประสิทธิภาพของ icatibant ได้ เนื่องจากยาในกลุ่ม ACEIs มีผลยับยั้ง angiotensin-converting enzyme ที่มีผลยับยั้งการทำลาย bradykinin ระดับ bradykinin ที่สูงขึ้นจึงอาจบดบังประสิทธิภาพของ icatibant ได้⁷

นอกจากนี้ การใช้ยาในกลุ่ม ACEIs ร่วมกับ icati-

bant อาจเสริมฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตของ ACEIs ได้ โดยมีงานวิจัยของ Gainer JV และคณะ⁹ ได้ศึกษาผลระยะสั้นของ bradykinin จากการให้ยาในกลุ่ม ACEIs ต่อความดันโลหิต ระบบต่อมไร้ท่อ และระบบการทำงานของไต โดยมีรูปแบบงานวิจัยเป็น single blinded, randomized แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับ captopril 25 มิลลิกรัม กลุ่มที่ได้รับ captopril 25 มิลลิกรัมร่วมกับ icatibant 100 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม กลุ่มที่ได้รับ losartan 75 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยทั้ง 4 กลุ่มมีผู้ที่มีความดันโลหิตปกติและมีผู้ที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ผลการวิจัยพบว่า กลุ่มที่ได้รับ captopril ร่วมกับ icatibant มีความดันโลหิตลดลงเฉลี่ยต่ำกว่า 10.5 มิลลิเมตรปรอท เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ captopril เท่ากับ 14.0 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.001) โดยเห็นผลทั้งผู้ที่มีความดันโลหิตปกติและมีความดันโลหิตสูง สำหรับกลุ่มที่ได้รับ losartan มีค่าความดันโลหิตลดลงเฉลี่ยต่ำกว่า 11.0 มิลลิเมตรปรอทซึ่งใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับ captopril ร่วมกับ icatibant ในส่วนของการทำงานของไตพบว่า icatibant ไม่ส่งผลต่อการทำงานของไตเมื่อให้ร่วมกับ captopril แต่มีผลต่อระดับการทำงานของเอนไซม์ renin โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับ icatibant ร่วมกับ captopril มีระดับการทำงานของเอนไซม์ renin เฉลี่ยที่ลดลง 0.4 นาโนกรัมของเอนไซม์ angiotensin I ต่อมิลลิลิตรต่อชั่วโมง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ captopril มีค่าเพิ่มขึ้นเท่ากับ 2.0 นาโนกรัมของเอนไซม์ angiotensin I ต่อมิลลิลิตรต่อชั่วโมง ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.007) ดังนั้น ผลการศึกษานี้จึงแสดงให้เห็นว่าการใช้ icatibant ร่วมกับ captopril ในระยะสั้นมีผลลดความดันโลหิตและมีผลลดการทำงานของเอนไซม์ renin ได้มากกว่าการได้รับ captopril เพียงชนิดเดียว

การศึกษาทางคลินิก

จากการทบทวนวรรณกรรม พบงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของ icatibant

ดังนี้

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ icatibant ใน HAE

1. Cicardi M และคณะ (ปี พ.ศ. 2553)¹⁰ ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่าง icatibant กับยาหลอก และ tranexamic acid ในผู้ป่วย HAE ประเภทที่ 1 และ 2 อายุ 18 ถึง 65 ปี โดยมีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, multicenter, phase 3 ได้นำผู้ป่วย HAE ที่มีอาการกำเริบในกล่องเสียง ช่องท้อง และผิวหนัง ที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก จำนวน 130 คน โดยแบ่งเป็น 2 การศึกษาย่อย ได้แก่ การศึกษาย่อย FAST-1 trial ซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิผลของ icatibant ขนาด 30 มิลลิกรัมเทียบกับยาหลอก โดยมีผู้ป่วยรวม 56 คน และการศึกษาย่อย FAST-2 trial ซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิผลของ icatibant ขนาด 30 มิลลิกรัมเทียบกับ tranexamic acid 3 กรัมต่อวัน ติดต่อกัน 2 วัน โดยมีผู้ป่วยรวม 74 คน โดยทั้ง 2 การศึกษาย่อย ผู้ป่วยสามารถได้รับยาช่วยชีวิต (rescue medication) หรือยาบรรเทาอาการ เพื่อช่วยรักษาอาการ HAE ได้ ได้แก่ ยาในกลุ่ม exogenous C1-INH ยาแก้ปวด ยาต้านการอาเจียน ยาต้านฮิสตามีน ยากระตุ้นการทำงานของระบบทางเดินอาหาร (prokinetic drugs) และอิพิเนฟริน โดยมีผลลัพธ์หลักคือ เวลามีมาตรฐานที่อาการเริ่มดีขึ้น โดยใช้มาตรวัดความเจ็บปวด visual-analogue scale (VAS) เป็นคะแนนจาก 0 ถึง 100 จากอาการ 3 ระบบ ได้แก่ อาการบวมที่ผิวหนัง อาการปวดที่ผิวหนัง หรือ อาการปวดบริเวณช่องท้อง โดยหาก VAS ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 จะถือว่ามีอาการที่ดีขึ้น

ผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลพบว่า ใน FAST-1 trial กลุ่มที่ได้รับ icatibant มีเวลามีมาตรฐานที่อาการดีขึ้นเท่ากับ 2.5 ชั่วโมงเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเท่ากับ 4.6 ชั่วโมง (p -value = 0.14) ใน FAST-2 trial กลุ่มที่ได้รับ icatibant มีเวลามีมาตรฐานที่อาการดีขึ้นเท่ากับ 2.0 ชั่วโมงเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ tranexamic acid เท่ากับ 12.0 ชั่วโมง (p -value < 0.001) สาเหตุที่ผลการวิจัยในกลุ่ม FAST-1 trial ให้ผลไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทาง

สถิติ ผู้วิจัยได้อภิปรายสาเหตุหลักไว้ 3 ข้อดังนี้

1) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีแนวโน้มที่จะได้รับยาช่วยชีวิตหรือยาบรรเทาอาการตั้งแต่ระยะแรกหลังเกิดอาการ โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้รับยาช่วยชีวิตหรือยาบรรเทาอาการภายใน 12 ชั่วโมงอยู่ที่ร้อยละ 45 ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ icatibant อยู่ที่ร้อยละ 11 ซึ่งการได้รับยาช่วยชีวิตหรือยาบรรเทาอาการตั้งแต่ระยะแรกหลังเกิดอาการ จึงอาจทำให้ประเมินประสิทธิผลของ icatibant ต่ำไปได้

2) การกำหนดอาการในผลลัพธ์หลักที่เข้มงวด กล่าวคือ ผู้ป่วยจำเป็นต้องมีอาการบวมที่ผิวหนัง อาการปวดที่ผิวหนังหรืออาการปวดบริเวณช่องท้อง อย่างใดอย่างหนึ่ง หรือหากผู้ป่วยมีอาการมากกว่า 1 ระบบ จะนำอาการปวดบริเวณช่องท้องมาใช้คำนวณเพียงอย่างเดียว ดังนั้น ผู้ป่วยบางรายที่มีอาการนอกเหนือจากนี้จะไม่ได้นำมาคำนวณ จึงอาจทำให้ประเมินประสิทธิผลของ icatibant ต่ำไปได้

3) การกำหนดจำนวนประชากรใน FAST-1 trial มีการกำหนด power โดยมีสมมติฐานว่าเวลามีมาตรฐานที่อาการดีขึ้น คือ 5.5 ชั่วโมง แต่ผลงานวิจัยจริงคือ 2.1 ชั่วโมง ดังนั้นจึงมี underpowered ในการเปรียบเทียบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยได้อภิปรายว่าความแตกต่างดังกล่าวถือว่ามีความสำคัญทางคลินิก

นอกจากนี้ ผู้วิจัยยังได้วิเคราะห์วัตถุประสงค์รอง ได้แก่ การใช้ VAS เฉลี่ยรวมทั้ง 3 ระบบและให้คำนิยามของอาการที่ดีขึ้นใหม่ คืออาการที่ดีขึ้นต้องมี VAS ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ผลงานวิจัยจากการวิเคราะห์วัตถุประสงค์รองพบว่า ใน FAST-1 trial กลุ่มที่ได้รับ icatibant มีเวลามีมาตรฐานที่อาการดีขึ้นเท่ากับ 2.5 ชั่วโมงเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเท่ากับ 7.0 ชั่วโมง (p -value = 0.02) ใน FAST-2 trial กลุ่มที่ได้รับ icatibant มีเวลามีมาตรฐานที่อาการดีขึ้นเท่ากับ 2.0 ชั่วโมงเทียบกับกลุ่มที่ได้ tranexamic acid เท่ากับ 15.0 ชั่วโมง (p -value < 0.001) จะเห็นได้ว่ามีความสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่ม

ผลการวิจัยในด้านความปลอดภัย ไม่พบอาการ

ไม่พึงประสงค์จากยาที่รุนแรงและไม่พบผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาจากปัญหาเรื่องอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดคือ อาการบริเวณที่ฉีด ได้แก่ อาการปวด บวม ซึ่งส่วนใหญ่ไม่รุนแรงและสามารถหายได้เอง โดยใน FAST-1 trial กลุ่มที่ได้รับ icatibant มีอาการบริเวณที่ฉีดร้อยละ 96.0 เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกร้อยละ 28.0 ใน FAST-2 trial กลุ่มที่ได้รับ icatibant มีอาการบริเวณที่ฉีดร้อยละ 97.0 เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกร้อยละ 26.0

ดังนั้น จากการศึกษาใน FAST-1 trial พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ icatibant มีเวลามัธยฐานที่อาการดีขึ้นไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก สำหรับ FAST-2 trial พบว่า กลุ่มที่ได้รับ icatibant มีเวลามัธยฐานที่อาการดีขึ้นที่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ tranexamic acid อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้วิจัยตั้งสมมติฐานไว้ว่า การได้รับยาช่วยชีวิตหรือยาบรรเทาอาการตั้งแต่ระยะแรกหลังเกิดอาการ อาจบดบังประสิทธิภาพของ icatibant ได้ ดังนั้นงานวิจัยที่เปรียบเทียบ icatibant กับยาหลอกในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้น จึงจำเป็นในการแสดงประสิทธิภาพของ icatibant

2. Lumry WR และคณะ (ปี พ.ศ. 2554)¹¹ ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่าง icatibant กับยาหลอก ในผู้ป่วย HAE ประเภทที่ 1 และ 2 อายุ 18 ปีขึ้นไป (เรียกงานวิจัยนี้ว่า FAST-3 trial) โดยมีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, multicenter, phase 3 trials ได้นำผู้ป่วย HAE ที่มีอาการกำเริบในระบบช่องท้องและระบบผิวหนังที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก จำนวน 88 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ icatibant 30 มิลลิกรัม จำนวน 43 คน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 45 คน นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบในระบบช่องท้องจะถูกนำเข้าในการศึกษานี้เช่นกัน โดยมีจำนวนทั้งหมด 10 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ได้รับ icatibant 3 คน ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 คน และผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบรุนแรง ที่ต้องได้รับ icatibant แบบเปิด (open-label icatibant) จำนวน 5 คน โดยผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมดสามารถใช้

ยาอื่น ๆ ได้หากยาดังกล่าวไม่รบกวนผลของการศึกษา และถ้าเป็นไปได้ ผู้วิจัยจะชะลอการให้ยาดังกล่าวหลังได้รับ icatibant หรือยาหลอกไปแล้ว 8 ถึง 9 ชั่วโมง ทั้งนี้ ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษาสามารถได้รับยาช่วยชีวิตหรือยาบรรเทาอาการเพื่อช่วยรักษาอาการ HAE ได้ (ได้แก่ ยาในกลุ่ม exogenous C1-INH ยาแก้ปวด ยาต้านการอักเสบ อีพินเฟร็น และยาในกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) โดยมีผลลัพธ์หลักคือเวลามัธยฐานที่อาการเริ่มดีขึ้นโดยใช้ VAS เป็นคะแนนจาก 0 ถึง 100 จากอาการ 3 ระบบ ได้แก่ อาการบวมที่ผิวหนัง อาการปวดที่ผิวหนัง หรือ อาการปวดบริเวณช่องท้อง โดยหาก VAS ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 จะถือว่ามีอาการที่ดีขึ้น จะเห็นได้ว่างานวิจัยนี้ใช้กลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้นและข้อกำหนดที่แตกต่างจากงานวิจัย FAST-1 trial

ผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลพบว่า กลุ่มที่ได้รับ icatibant มีเวลามัธยฐานที่อาการดีขึ้นเท่ากับ 2.0 ชั่วโมง เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเท่ากับ 19.8 ชั่วโมง ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) สำหรับกลุ่มที่มีอาการกำเริบในระบบช่องท้อง ผู้ป่วยที่ได้รับ icatibant ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก และผู้ป่วยที่ได้รับ icatibant แบบเปิด มีเวลามัธยฐานที่อาการดีขึ้นเท่ากับ 2.5, 3.2 และ 2.3 ชั่วโมง ตามลำดับ เนื่องจากกลุ่มที่มีอาการในระบบช่องท้องมีจำนวนน้อยและไม่สามารถแสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้วิจัยจึงทำการวิเคราะห์กลุ่มดังกล่าวแบบ post-hoc analysis เพิ่มเติม โดยนำผู้ป่วยทั้งหมด 21 คน ประกอบด้วยผู้ป่วยที่มีอาการในระบบช่องท้องความเสี่ยงความรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ได้รับ icatibant จำนวน 3 คน และผู้ป่วยที่ได้รับ icatibant แบบเปิดจำนวน 18 คน (ประกอบด้วยผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก แต่ภายหลังได้รับยาแบบเปิด icatibant 2 คน ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง 5 คน และผู้ป่วยที่ยังคงมีอาการในระบบช่องท้องและผิวหนังแม้ได้รับยาครั้งแรกไปแล้วจำนวน 11 คน) พบว่ากลุ่มที่มีอาการในระบบช่องท้องเสี่ยงที่ได้รับ icatibant มีเวลามัธยฐานที่อาการดีขึ้นเท่ากับ 2.0 ชั่วโมง ซึ่งเท่ากับผลการวิจัยในผลลัพธ์หลัก

ในประเด็นของยาช่วยชีวิตและยาบรรเทาอาการ พบว่ากลุ่มที่มีอาการกำเริบในระบบช่องท้องและระบบ ผิวหนังที่ได้รับ icatibant ไม่ได้รับยาช่วยชีวิตและยาบรรเทาอาการเลย (0 คน) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่ได้รับยาช่วยชีวิตและยาบรรเทาอาการเท่ากับ 16 คน (คิดเป็นร้อยละ 36)

ผลการวิจัยในด้านความปลอดภัยพบว่า ทั้งสองกลุ่มไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและไม่พบผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดคือ อาการบริเวณที่ฉีด ได้แก่ อาการบวมหรือแดงบริเวณที่ฉีด ซึ่งพบในผู้ป่วยที่ได้รับ icatibant ทุกรายจำนวน 51 คน (คิดเป็นร้อยละ 100) ส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรงและหายได้เองภายใน 4 ชั่วโมง หลังได้รับ icatibant ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา FAST-1 และ FAST-2

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า icatibant ขนาด 30 มิลลิกรัม มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ดีในการรักษาอาการกำเริบจาก HAE

3. Farkas H และคณะ (ปี พ.ศ. 2560)¹² ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ icatibant ในผู้ป่วย HAE ที่มีอายุ 2 ถึง 18 ปี โดยมีอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในงานวิจัยนี้คือ 12.3 ปี มีรูปแบบเป็น multicenter, open-label, nonrandomized, single-arm study รวบรวมผู้ป่วย HAE ประเภทที่ 1 และ 2 จำนวน 32 คน ที่ได้รับ icatibant ขนาด 0.4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 30 มิลลิกรัม) โดยมีผลลัพธ์หลักคือระยะเวลาที่อาการดีขึ้นหลังจากได้รับ icatibant โดยใช้คะแนนจากความรุนแรงของอาการแต่ละชนิดซึ่งถูกประเมินโดยผู้วิจัย โดยหากผลรวมของคะแนนลดลงอย่างน้อยร้อยละ 20 จะถือว่ามีอาการดีขึ้น

ผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลพบว่า มีผู้ป่วยเด็กโต 11 คน และผู้ป่วยช่วงวัยรุ่น 11 คนที่มีอาการกำเริบของ HAE ในช่วงทำการรักษาและได้รับ icatibant โดยมีระยะเวลาที่อาการดีขึ้นหลังจากได้รับ icatibant เท่ากับ 1.0 ชั่วโมง ผู้วิจัยได้อภิปรายว่า ผลการศึกษานี้เป็นไปใน

ทำนองเดียวกันกับผลการวิจัยจาก FAST-3 trial

ผลการวิจัยในด้านความปลอดภัยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและไม่พบผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยอาการที่พบมากที่สุดคือ อาการบริเวณที่ฉีด จำนวน 29 คน (คิดเป็นร้อยละ 90.6) โดยส่วนใหญ่พบอาการแดง 27 คน (คิดเป็นร้อยละ 64.4) และอาการบวม 22 คน (คิดเป็นร้อยละ 68.8) โดยทั้งหมดมีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง

ดังนั้น ผลการวิจัยนี้แสดงข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ icatibant ในผู้ป่วยอายุ 2 ถึง 18 ปี อย่างไรก็ตาม ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาใน phase 3 เพื่อยืนยันประสิทธิผลของ icatibant ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อีกครั้ง

ทั้งนี้ รายละเอียดโดยสรุปของงานวิจัยทั้ง 3 ฉบับข้างต้นสามารถแสดงดังตารางที่ 3

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ icatibant ในโรค ACEIs-induced angioedema

เนื่องจากยาในกลุ่ม ACEIs มีฤทธิ์ยับยั้ง angiotensin converting enzyme ทำให้เกิดการทำลาย bradykinin ลดลง ระดับ bradykinin ในร่างกายจึงสูงขึ้น และทำให้เกิดอาการของ ACEIs-induced angioedema เนื่องจากกลไกของ icatibant ที่เป็น competitive antagonist ที่จำเพาะและ selective ต่อ bradykinin B2 receptor ดังนั้นจึงมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ icatibant ในโรค ACEIs-induced angioedema จากการทบทวนวรรณกรรม พบงานวิจัยที่เกี่ยวข้องดังนี้

1. Baş M และคณะ (ปี พ.ศ. 2558)¹³ ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ icatibant ในผู้ป่วย ACEIs-induced angioedema เทียบกับยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์และยาต้านฮิสตามีน โดยมีรูปแบบเป็น multicenter, double-blind, double-dummy, randomized phase 2 นำผู้ป่วยอายุ 18 ถึง 95 ปีจำนวน 27 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ icatibant 30 มิลลิกรัม จำนวน 13 คน และผู้ป่วยที่ได้รับยา

ตารางที่ 3 รายละเอียดของงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ icatibant ใน HAE¹⁰⁻¹²

	Cicardi M และคณะ (ปี พ.ศ. 2553) (FAST-1 และ FAST-2 trial)	Lumry WR และคณะ (ปี พ.ศ. 2554) (FAST-3 trial)	Farkas H และคณะ (ปี พ.ศ. 2560)
รูปแบบงานวิจัย	randomized, multicenter, phase 3	randomized, multicenter, phase 3	multicenter, open-label, nonrandomized, single-arm trial
กลุ่มประชากร	ผู้ป่วย HAE 18 – 65 ปี (อายุเฉลี่ย 34.8 – 41.9 ปี)	ผู้ป่วย HAE อายุ 18 ปีขึ้นไป (อายุเฉลี่ย 36.1 – 50.0 ปี)	ผู้ป่วย HAE วัยเด็กถึงวัยรุ่นอายุ 2 – 18 ปี (อายุเฉลี่ย 12.3 ปี)
จำนวนกลุ่มตัวอย่าง (คน)	130	88	32
ขนาดยา icatibant ที่ใช้ในการศึกษา	30 มิลลิกรัม	30 มิลลิกรัม	0.4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว
กลุ่มเปรียบเทียบ	FAST-1 trial: กลุ่มยาหลอก FAST-2 trial: tranexamic acid	กลุ่มยาหลอก	ไม่มี
ผลลัพธ์หลัก	เวลาเริ่มต้นอาการที่อาการดีขึ้น • FAST-1 trial: 2.5 ชั่วโมงและ 4.6 ชั่วโมง (p-value = 0.14) • FAST-2 trial: 2.0 ชั่วโมงและ 12.0 ชั่วโมง (p-value < 0.001)	เวลาเริ่มต้นอาการที่อาการดีขึ้น • 2.0 ชั่วโมงและ 19.8 ชั่วโมง (p-value < 0.001)	ระยะเวลาที่อาการดีขึ้นหลังได้รับยา • 1 ชั่วโมง
อาการไม่พึงประสงค์จาก ยาที่พบบ่อย	อาการบริเวณที่ฉีด • FAST-1 trial: ร้อยละ 96.0 • FAST-2 trial: ร้อยละ 97.0	อาการบริเวณที่ฉีด • ร้อยละ 100	อาการบริเวณที่ฉีด • ร้อยละ 90.6

รักษามาตรฐาน คือยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ (เพรด-
นิโซโลนแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 500 มิลลิกรัม) ร่วม
กับยาด้านฮิสตามีน (clemastine 2 มิลลิกรัม) จำนวน
14 คน โดยมีผลลัพธ์หลักคือ เวลามัธยฐานที่อาการบวม
หายไปหลังได้รับยาโดยใช้คะแนนประเมินความรุนแรง
ของอาการซึ่งถูกประเมินโดยผู้วิจัย โดยเรียงลำดับจาก
คะแนน 0 (ไม่มีอาการ) ไปจนถึง 3 (มีอาการรุนแรงมาก
ที่สุด) โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ icatibant และกลุ่มที่ได้
รับการรักษามาตรฐานมีระดับความรุนแรงก่อนได้รับการ
รักษาในช่วง 0.9 – 1.3 และ 1.0 – 1.4 ตามลำดับ

ผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลพบว่า เวลามัธยฐาน
ที่อาการบวมหายไปในกลุ่มที่ได้รับ icatibant เท่ากับ 8
ชั่วโมง เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยารักษามาตรฐานเท่ากับ 27.1
ชั่วโมง ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value =
0.002)

ผลการวิจัยในด้านความปลอดภัยพบว่า ทั้งสอง
กลุ่มไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและไม่พบผู้ป่วย
ที่เสียชีวิตจากอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยอาการไม่-
พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดคือ อาการแดงบริเวณที่ฉีดยา
โดยพบในกลุ่มที่ได้รับ icatibant จำนวน 12 คน (คิดเป็น
ร้อยละ 80) ในกลุ่มที่ได้รับยารักษามาตรฐานจำนวน 4
คน (คิดเป็นร้อยละ 27) ซึ่งไม่รุนแรงและส่วนใหญ่หายได้
เองภายใน 4 ชั่วโมง

ดังนั้น จากงานวิจัยนี้พบว่า icatibant สามารถลด
ระยะเวลาอาการบวมจากภาวะ ACEIs-induced angio-
edema ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และยา
ต้านฮิสตามีนร่วมกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2. Sinert R และคณะ (ปี พ.ศ. 2560)¹⁴ ทำการ
ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ
icatibant ในผู้ป่วย ACEIs-induced angioedema
เทียบกับยาหลอก โดยมีรูปแบบเป็น multicenter,
double-blind, randomized phase 3, pragmatic
design นำผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็น
ACEIs-induced angioedema ที่มีความรุนแรงระดับ
ปานกลางขึ้นไปจำนวน 121 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ
icatibant 30 มิลลิกรัม จำนวน 60 คน และผู้ป่วยที่ได้

รับยาหลอก จำนวน 61 คน โดยมีผลลัพธ์หลักคือ เวลา
มัธยฐานที่อาการของผู้ป่วยเข้าได้กับเกณฑ์การจำหน่าย
ผู้ป่วยออก โดยเกณฑ์การจำหน่ายผู้ป่วยออกคือ เวลา
ตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับยาไปจนถึงเวลาที่ผู้ป่วยไม่มีอาการ
หายใจลำบากและกลืนลำบาก และไม่มีหรือมีอาการเกี่ยว
กับการพูดหรือการบวมของลิ้นน้อยโดยผู้ป่วยทั้งหมด
สามารถได้รับยาด้านฮิสตามีน ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์
และอิพินเฟรีนได้ เนื่องจากยาดังกล่าวมักให้ผลน้อยใน
การรักษาผู้ป่วย ACEIs-induced angioedema ผู้วิจัย
จึงคาดว่ายาดังกล่าวไม่ส่งผลต่อผลงานวิจัย จะเห็นได้ว่า
งานวิจัยนี้นำผู้ป่วยในจำนวนที่มากขึ้นและใช้เกณฑ์ที่
มีการทวนสอบสำหรับการประเมินความรุนแรงของ
ACEIs-induced angioedema ในหน่วยรับผู้ป่วยภาวะ-
ฉุกเฉินโดยเฉพาะ

ผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลพบว่า ไม่มีความ
แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับ icatibant
เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (p -value = 0.63) โดย
กลุ่มที่ได้รับ icatibant และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีเวลา
มัธยฐานที่อาการของผู้ป่วยเข้าได้กับเกณฑ์การจำหน่าย
ผู้ป่วยออกเท่ากับ 4.0 ชั่วโมง เท่ากัน

ผลการวิจัยในด้านความปลอดภัยพบว่า ทั้งสอง
กลุ่มไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและไม่พบผู้ป่วย
ที่เสียชีวิตจากอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยอาการไม่-
พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดคือ อาการบริเวณที่ฉีด โดยพบ
ในกลุ่มที่ได้รับ icatibant จำนวน 39 คน (คิดเป็นร้อยละ
65) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 18 คน (คิดเป็น
ร้อยละ 31) อาการอื่น ๆ ที่พบ เช่น อาการปวดศีรษะ
พบในกลุ่มที่ได้รับ icatibant ร้อยละ 12 ในกลุ่มที่ได้รับ
ยาหลอกร้อยละ 7 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับ
ระบบหัวใจพบในกลุ่มที่ได้รับ icatibant 3 คน ในกลุ่มที่
ได้รับยาหลอก 2 คน

ปัจจัยที่อาจเป็นสาเหตุที่ผลการวิจัยด้านประ-
สิทธิภาพให้ผลตรงข้ามกับงานวิจัยของ Baş M และคณะ
ผู้วิจัยได้อภิปรายสาเหตุหลักไว้ 5 ข้อดังนี้

1) รูปแบบงานวิจัยที่เป็น pragmatic design
กล่าวคือ การทำงานวิจัยที่มุ่งเน้นการปฏิบัติงานจริงใน

หน่วยรับผู้ป่วยภาวะฉุกเฉิน จึงอาจทำให้มีผู้ป่วยภาวะบวมของเยื่อเมือกจากสาเหตุอื่น ที่นอกเหนือจากยาในกลุ่ม ACEIs ได้ เช่น ภาวะบวมของเยื่อเมือกจากฮิสตามีน ประกอบกับผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาในกลุ่มยาด้านฮิสตามีน ยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ และอิพินเฟรีนก่อนเข้าการศึกษา จึงอาจทำให้กลุ่มที่ได้รับยาหกลกมีอาการดีขึ้นเร็วกว่าปกติ (โดยทั่วไปผู้ป่วย ACEIs-induced angioedema จะมีอาการที่ดีขึ้นประมาณ 24 ถึง 72 ชั่วโมงหลังได้รับการรักษา) ทำให้ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

2) สาเหตุอื่นที่อาจทำให้กลุ่มที่ได้รับยาหกลกมีอาการดีขึ้นเร็วกว่าปกติคือ การได้รับ icatibant และยาหกลกช้ากว่างานวิจัยของ Baş M และคณะ (7.9 และ 7.8 ชั่วโมงในกลุ่มที่ได้รับ icatibant และกลุ่มที่ได้รับยาหกลกตามลำดับในงานวิจัยนี้ เมื่อเทียบกับ 6.1 และ 5.1 ชั่วโมงในกลุ่มที่ได้รับ icatibant และกลุ่มที่ได้รับเพรดนิโซโลนแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำร่วมกับ clemastine ตามลำดับในงานวิจัยของ Baş M และคณะ) ซึ่งเกิดจากการต้องใช้เวลาให้ผู้ป่วยรับทราบและยินยอมเข้างานวิจัย การคัดผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงน้อยผู้ป่วยที่มีแนวโน้มหรือมีอาการรุนแรงมากจนถึงชีวิตออกจากงานวิจัย ดังนั้น การได้รับ icatibant และยาหกลกที่ช้า ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาในช่วงที่อาการค่อนข้างคงที่ ซึ่งอาจบดบังประสิทธิภาพของ icatibant ได้

3) เชื้อชาติที่แตกต่างกันระหว่างทั้งสองงานวิจัย โดยงานวิจัยนี้มีผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยผิวดำและผู้ป่วยชาวแอฟริกัน ซึ่งมีแนวโน้มตอบสนองต่อเบรติเคนินมากกว่าผู้ป่วยผิวขาวซึ่งพบส่วนใหญ่ในงานวิจัยของ Baş M และคณะ จึงอาจทำให้อาการของ ACEIs-induced angioedema ในงานวิจัยนี้รุนแรงมากกว่า

4) ยาในกลุ่ม ACEIs ส่วนใหญ่ที่ผู้ป่วยได้รับในงานวิจัยนี้คือ ramipril ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตยาวนานกว่ายา lisinopril ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม ACEIs ส่วนใหญ่ที่ผู้ป่วยได้รับในงานวิจัยของ Baş M และคณะ จึงอาจทำให้อาการของ ACEIs-induced angioedema ในงานวิจัยนี้ยาวนานกว่า

5) ปัจจัยทางพันธุกรรมและกลไกทางโมเลกุลที่แตกต่างกันระหว่างทั้งสองงานวิจัย

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า icatibant มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาหกลกในการรักษา ACEIs-induced angioedema ที่มีความรุนแรงระดับปานกลางขึ้นไป

3. Straka BT และคณะ (ปี พ.ศ. 2560)¹⁵

ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ icatibant ในผู้ป่วย ACEIs-induced angioedema เทียบกับยาหกลก โดยมีรูปแบบเป็น 2 centers, double-blind, randomized controlled trial นำผู้ป่วยอายุ 18 ถึง 65 ปีที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็น ACEIs-induced angioedema จำนวน 31 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ icatibant 30 มิลลิกรัม จำนวน 13 คน และผู้ป่วยที่ได้รับยาหกลก จำนวน 18 คน ณ เวลาที่ 0 และ 6 ชั่วโมง มีผลลัพธ์หลักคือ ระยะเวลาที่อาการของผู้ป่วยหายไป โดยใช้ VAS ในการประเมินความรุนแรงการบวม (เรียงจาก 0 – 10 คะแนน) ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ icatibant และกลุ่มที่ได้รับยาหกลกมีระดับความรุนแรงของการบวมเฉลี่ยก่อนได้รับการรักษาที่ 8.9 คะแนนและ 7.5 คะแนน ตามลำดับ โดยผู้ป่วยทั้งหมดสามารถได้รับยาด้านฮิสตามีน ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ และอิพินเฟรีนได้

ผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลพบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับ icatibant เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหกลก (p -value = 0.19) โดยในงานวิจัยนี้ไม่ได้ระบุระยะเวลาที่อาการของผู้ป่วยหายไป ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับยาด้านฮิสตามีน ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ และอิพินเฟรีนไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการวิจัยในด้านความปลอดภัยพบว่า ทั้งสองกลุ่มไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและไม่พบผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยในงานวิจัยนี้ไม่ได้จำแนกอาการไม่พึงประสงค์ในแต่ละกลุ่ม

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า icatibant มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาหกลกในการรักษา ACEIs-induced angioedema ซึ่งให้ผลไปในทิศทางเดียวกันกับงานวิจัยของ Sinert R และคณะ

4. Jeon J และคณะ (ปี พ.ศ. 2562)¹⁶ ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ icatibant ในผู้ป่วย ACEIs-induced angioedema กับกลุ่มควบคุม โดยมีรูปแบบเป็นการวิเคราะห์ห่อหุ้มของงานวิจัยที่มีรูปแบบเป็น randomized controlled trials โดยหลังจากทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ผู้วิจัยได้งานวิจัยทั้งหมด 3 การศึกษา ได้แก่ งานวิจัยของ Baş M และคณะ Sinert R และคณะ Straka BT และคณะ (กล่าวคืองานวิจัยทั้ง 3 การศึกษาที่ผู้เขียนได้ทบทวนข้างต้น โดยสามารถสรุปได้ดังตารางที่ 4) โดยมีผลลัพธ์หลักคือ ระยะเวลาที่อาการของผู้ป่วยหายไปอย่างสมบูรณ์

ผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลพบว่า แม้ผู้ป่วยที่ได้รับ icatibant จะมีความแตกต่างของเวลาเฉลี่ยที่อาการดีขึ้นที่น้อยกว่ากลุ่มควบคุม 7.77 ชั่วโมง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI: -25.18, 9.63)

ผลการวิจัยในด้านความปลอดภัยพบว่า อาการแดงบริเวณที่ฉีด เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ในกลุ่มที่ได้รับ icatibant มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 2.47 เท่า (RR (95%CI): 2.47 (1.56, 3.90)) สำหรับอาการบวมบริเวณที่ฉีดนั้นพบว่ากลุ่มที่ได้รับ icatibant มีมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบเท่ากับ 1.52 เท่าแต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR (95%CI): 1.52 (0.89, 2.61))

ดังนั้น จากการศึกษานี้พบว่า icatibant ไม่ได้ช่วยลดระยะเวลาอาการในผู้ป่วย ACEIs-induced angioedema ได้อย่างนัยสำคัญทางสถิติ ผู้วิจัยได้อภิปรายไว้ว่า ควรมีงานวิจัยรูปแบบ randomized controlled trials เพิ่มเติมเพื่อให้สามารถใช้แนะนำในแนวเวชปฏิบัติในอนาคต

ข้อบ่งใช้

Icatibant มีข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย เหมือนกับในทวีปยุโรปคือ ใช้รักษาอาการกำเริบของโรค HAE ในผู้ใหญ่และเด็กที่มีอายุมากกว่า 2 ปี⁷

คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา

จากแนวทางเวชปฏิบัติได้ให้คำแนะนำไปในทิศทางเดียวกันว่า ในผู้ป่วย HAE ที่มีอาการกำเริบ ควรได้รับยาในกลุ่ม exogenous C1-INH, ecallantide, หรือ icatibant ชนิดใดชนิดหนึ่งให้เร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ โดยสามารถเลือกยาชนิดใดก็ได้ ขึ้นกับความเข้าถึงยาของผู้ป่วยและสถานพยาบาล ดังนั้น icatibant จึงเป็นหนึ่งในตัวยาสำคัญที่ใช้ในการรักษาอาการกำเริบจาก HAE^{1,3}

ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ขนาดยาในผู้ใหญ่: 30 มิลลิกรัมฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous) โดยแนะนำให้ฉีดบริเวณหน้าท้อง โดยทั่วไปอาการจะดีขึ้นตั้งแต่การได้รับยาครั้งแรก อย่างไรก็ตาม หากอาการไม่ดีขึ้น สามารถฉีดซ้ำได้ โดยให้ห่างจากเข็มแรกอย่างน้อย 6 ชั่วโมง และห้ามฉีดมากกว่า 3 เข็มภายใน 24 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยสามารถบริหารยาได้ด้วยตนเอง⁷

ขนาดยาในเด็ก: ขนาดยาในเด็กอายุมากกว่า 2 ปี จะขึ้นกับน้ำหนักตัว ดังนี้⁷

- 12 ถึง 25 กิโลกรัม ให้ขนาด 10 มิลลิกรัม (1 มิลลิลิตร)
- 26 ถึง 40 กิโลกรัม ให้ขนาด 15 มิลลิกรัม (1.5 มิลลิลิตร)
- 41 ถึง 50 กิโลกรัม ให้ขนาด 20 มิลลิกรัม (2.0 มิลลิลิตร)
- 51 ถึง 65 กิโลกรัม ให้ขนาด 25 มิลลิกรัม (2.5 มิลลิลิตร)
- มากกว่า 65 กิโลกรัม ให้ขนาด 30 มิลลิกรัม (3.0 มิลลิลิตร)

อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ icatibant ในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปีหรือน้ำหนักตัวน้อยกว่า 12 กิโลกรัม รวมถึงผู้ใหญ่ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี⁷

ผู้ที่มีภาวะตับ/ไตบกพร่อง: ไม่ต้องปรับขนาด icatibant ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับหรือไตบกพร่อง⁷

ตารางที่ 4 รายละเอียดของงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของ icatibant ใน ACEIs-induced angioedema¹³⁻¹⁵

	Bas M และคณะ (ปี พ.ศ. 2558)	Sinert R และคณะ (ปี พ.ศ. 2560)	Straka BT และคณะ (ปี พ.ศ. 2560)
รูปแบบงานวิจัย	multicenter, double-blind, double-dummy, randomized phase 2 trial	multicenter, double-blind, randomized phase 3, pragmatic design	2 centers, double-blind, randomized controlled trial
กลุ่มประชากร	ผู้ป่วย 18 - 95 ปี (อายุเฉลี่ย 62.7 - 69.4 ปี)	ผู้ป่วย อายุ 18 ปีขึ้นไป (อายุเฉลี่ย 61.4 ปี)	ผู้ป่วย 18 - 65 ปี (อายุเฉลี่ย 57.7 - 61.6 ปี)
จำนวนกลุ่มตัวอย่าง (คน)	27	121	31
ขนาดยา icatibant ที่ใช้ในการศึกษา	30 มิลลิกรัมครั้งเดียว	30 มิลลิกรัมที่ 0 และ 6 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ	30 มิลลิกรัมครั้งเดียว
กลุ่มเปรียบเทียบ	เพรดนิโซโลนแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำร่วมกับ คลีมาสทีน	ยาหลอก	ยาหลอก
ผลลัพธ์หลัก	เวลาเริ่มต้นที่อาการบรรเทา • 8 ชั่วโมง และ 27.1 ชั่วโมง (p -value = 0.002)	เวลาเริ่มต้นที่อาการของผู้ป่วยเข้าได้กับเกณฑ์ การจำหน่ายผู้ป่วยออก • 4.0 ชั่วโมง และ 4.0 ชั่วโมง (clemastine = 0.63)	ระยะเวลาที่อาการของผู้ป่วยหายไปอย่างสมบูรณ์ • Mean difference: - 7.77 ชั่วโมง (95%CI: -25.18, 9.63)
อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อย	อาการแดงบริเวณที่ฉีด • ร้อยละ 80	อาการบริเวณที่ฉีด • ร้อยละ 65	อาการแดงบริเวณที่ฉีด • risk ratio = 2.47

อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยกว่าร้อยละ 10 ได้แก่ อาการบริเวณที่ฉีด (พบได้ร้อยละ 97) คือ อาการปวด บวม แดงบริเวณที่ฉีด ซึ่งไม่รุนแรงและส่วนใหญ่สามารถหายได้เองภายใน 4 ชั่วโมง

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบร้อยละ 1 ถึง 10 ได้แก่ เอนไซม์ตับกลุ่ม transaminase สูงขึ้น (พบได้ร้อยละ 4) ไข้ (พบได้ร้อยละ 4) และวิงเวียนศีรษะ (พบได้ร้อยละ 3)

ข้อควรระวังของ icatibant คือยาชนิดนี้ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน หรือภาวะเจ็บแน่นหน้าอก unstable angina เนื่องจากการยับยั้ง bradykinin B2 receptor สามารถลดการไหลเวียนเลือดที่หัวใจในสัตว์ทดลองได้ โดยการศึกษาประสิทธิภาพของ icatibant ใน HAE ทุกฉบับจะมีการคัดผู้ป่วยกลุ่มนี้ออกจากการศึกษา⁷

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภูมิไวเกินต่อ icatibant หรือ ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา icatibant⁷

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์และมารดาให้นมบุตร

ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยของการใช้ icatibant ในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ทั้งนี้ มีข้อมูลในสัตว์ทดลองว่า icatibant มีผลยับยั้งการหดตัวของมดลูก (tocolytic effect) และถูกขับออกทางน้ำนมได้ ดังนั้น ควรมีการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงก่อนการใช้ยา icatibant ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวทุกครั้ง⁷

การเก็บรักษา

การเก็บรักษา: เก็บในอุณหภูมิต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส ไม่ต้องเก็บในตู้เย็น ต้องเก็บให้พ้นแสง⁷

อภิปราย

Hereditary angioedema (HAE) เป็นหนึ่งในโรคที่หายากในกลุ่ม angioedema ที่มีสารกระตุ้นคือ bradykinin มีลักษณะเฉพาะคือผู้ป่วยจะมีอาการบวม

ตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกายแบบไม่สามารถคาดการณ์ได้ ทำให้เกิดความเจ็บปวดหรืออาจเพิ่มโอกาสการเสียชีวิต ดังนั้นการวินิจฉัยอย่างรวดเร็วและได้รับยาการรักษาที่มีประสิทธิภาพจะช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้

Icatibant เป็นยาชนิดเดียวในปัจจุบันที่เป็น competitive antagonist ที่จำเพาะและ selective ต่อ bradykinin B2 receptor ทำให้ยาชนิดนี้สามารถรักษาอาการกำเริบของ HAE ได้

จากการศึกษาพบว่า icatibant มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาอาการกำเริบจาก HAE เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม อีกทั้งในด้านความปลอดภัยพบว่า ส่วนใหญ่อาการไม่พึงประสงค์ของ icatibant คืออาการบริเวณที่ฉีด ซึ่งไม่รุนแรงและสามารถหายได้เอง

ในด้านความแตกต่างของ icatibant กับยาที่ใช้รักษาอาการกำเริบจาก HAE ชนิดอื่น ๆ นั้น ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาด้านประสิทธิภาพที่เปรียบเทียบยา icatibant กับยาชนิดอื่น ๆ อย่างไรก็ตาม icatibant มีจุดเด่นที่เป็นยาในรูปแบบ pre-filled syringe ที่ผู้ป่วยสามารถบริหารเองได้ผ่านการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง ทำให้เพิ่มความสะดวกและโอกาสเข้าถึงยาได้มากกว่ายาที่ต้องบริหารยาเข้าหลอดเลือดดำได้แก่ยาในกลุ่ม exogenous C1 – INH โดยมีงานวิจัยของ Aberer W และคณะ¹⁶ ที่ศึกษาความปลอดภัยความเข้าถึงยาและประสิทธิภาพของการให้ผู้ป่วย HAE บริหารยา icatibant ด้วยตนเองจำนวน 97 คน โดยมีรูปแบบการศึกษาเป็น phase 3b, open-label multicenter trial พบว่า ผู้ป่วย HAE ที่บริหาร icatibant ด้วยตนเองมีความปลอดภัย ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการบริหารยา และมีประสิทธิภาพของยาใกล้เคียงกับการบริหารยาโดยบุคลากรทางการแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ อีกทั้งร้อยละ 91.7 ของผู้ป่วยรู้สึกว่าการบริหารยา icatibant ด้วยตนเองมีความสะดวกมากกว่าการมารักษาที่สถานพยาบาล นอกจากนี้ จากงานวิจัยของ Hernández Fernandez de Rojas D และคณะ¹⁷ ที่ทำการศึกษาผลในด้านต่าง ๆ ของการบริหารยา icatibant ด้วยตัวผู้ป่วยเอง โดยมีรูปแบบการศึกษาเป็น international retrospective cohort study ตั้งแต่ปี

ค.ศ. 2008 ถึง 2012 จำนวน 170 คน พบว่า สัดส่วนการใช้ icatibant ด้วยตนเองเพิ่มสูงขึ้นในแต่ละปี (ร้อยละ 40.3 ในปี ค.ศ. 2009 และ ร้อยละ 89.7 ในปี ค.ศ. 2012) มีเวลามัธยฐานในการได้รับยาจากการบริหารยาด้วยตนเองน้อยกว่าการบริหารยาโดยบุคลากรทางการแพทย์ ผู้เชี่ยวชาญอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1.5 ชั่วโมงเทียบกับ 2.4 ชั่วโมง ตามลำดับ p -value = 0.016) และการได้รับยาภายใน 2 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการ มีเวลามัธยฐานที่อาการของผู้ป่วยหายไปสั้นกว่ากลุ่มที่ได้รับยาตั้งแต่ 2 ชั่วโมงขึ้นไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2.5 ชั่วโมงและ 5.0 ชั่วโมง ตามลำดับ p -value = 0.032) และระยะเวลาที่มีอาการสั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3.0 ชั่วโมงและ 14.0 ชั่วโมง ตามลำดับ p -value < 0.0001) จากการศึกษา 2 ฉบับนี้จึงเห็นได้ว่าการบริหาร icatibant ด้วยตนเองมีประโยชน์ทั้งเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัย สามารถให้ผู้ป่วยเข้าถึงยาได้ง่ายและช่วยลดความเจ็บปวดจากโรคได้เร็วยิ่งขึ้น

สำหรับ ecallantide ที่เป็นยาในรูปแบบ pre-filled syringe เหมือนกัน แต่เป็นยาที่มีรายงานการเกิดอาการแพ้รุนแรงที่โดดเด่นกว่า icatibant จึงมีคำแนะนำให้บริหารยาชนิดนี้ในโรงพยาบาลเท่านั้น

ในแง่ของการใช้ icatibant ในการรักษา ACEIs-induced angioedema พบว่ายังมีความแตกต่างของผลงานวิจัยแต่ละฉบับ สำหรับผลงานวิจัยของการวิเคราะห์เชิงอภิมานในปัจจุบันได้สรุปว่า icatibant ไม่ได้ช่วยลดระยะเวลาอาการในผู้ป่วย ACEIs-induced angioedema ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นหากมีการใช้ icatibant ในภาวะนี้ควรมีการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของการใช้ยาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทุกครั้ง

สำหรับข้อจำกัดของ icatibant นั้น แม้ยังไม่พบ

ฤทธิ์เหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ CYP จาก icatibant อย่างไรก็ตาม ควรระมัดระวังการใช้ยาชนิดนี้ร่วมกับยาในกลุ่ม ACEIs เนื่องจากมีข้อมูลว่า icatibant สามารถเสริมฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตจากยา ACEIs ได้ อีกทั้งยาในกลุ่ม ACEIs อาจสามารถบดบังประสิทธิภาพของ icatibant ได้เช่นกัน นอกจากนี้ icatibant ยังไม่มีข้อมูลการใช้ในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์หรือมารดาให้นมบุตร รวมทั้งการนำมาใช้ในเชิงป้องกันอาการกำเริบจาก HAE ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรใช้ยาในกลุ่ม exogenous C1 – INH มากกว่า

จากการสืบค้นและสรุปข้อมูลที่มีในปัจจุบัน icatibant จึงเป็นหนึ่งในยารักษาอาการกำเริบจาก HAE ที่สำคัญ ยามีประสิทธิภาพและความปลอดภัยโดยรวมที่ดี อีกทั้งผู้ป่วยสามารถบริหารยาได้ด้วยตนเอง ทำให้รักษาอาการกำเริบของ HAE ได้เร็วและช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้

บทสรุป

Icatibant เป็นยารักษาอาการกำเริบจาก hereditary angioedema โดยมีฤทธิ์ยับยั้ง bradykinin B2 receptor จุดเด่นของ icatibant คือเป็นยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ดี ผู้ป่วยสามารถบริหารยาเองได้ ทำให้ได้รับการรักษาที่รวดเร็วและช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย อีกทั้งยังไม่พบปฏิกิริยาระหว่างยาผ่านเอนไซม์ CYP หลาย ๆ ชนิดจึงสามารถใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งหรือเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP ได้ ข้อจำกัดของยาชนิดนี้คือ ยังไม่มีการศึกษาที่เน้นในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์หรือมารดาให้นมบุตร และไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs รวมทั้งผู้ป่วยกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด

เอกสารอ้างอิง

1. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy 2022;77(7):1961-90.
2. Ghazi A, Grant JA. Hereditary angioedema: Epide-

- miology, management, and role of icatibant. *Biologics*. 2013;7:103-13.
3. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):132-50.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.046.
 4. Minafra FG, Gonçalves TR, Alves TM, Pinto JA. The mortality from hereditary angioedema worldwide: a review of the real-world data literature. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;62(1):232-9.
 5. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1136-48.
 6. Morgan BP. Hereditary angioedema--therapies old and new. *N Engl J Med*. 2010;363(6):581-3.
 7. Firazyr® (icatibant) [product monograph]. Toronto, Ontario, Canada: Takeda Canada Inc; 2020.
 8. Farkas H, Reshef A, Aberer W, Caballero T, McCarthy L, Hao J, et al. Treatment effect and safety of icatibant in pediatric patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1671-8.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2017.04.010.
 9. Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, King DJ, Brown NJ. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med*. 1998;339(18):1285-92.
 10. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):532-41.
 11. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B₂ receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: The FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(6):529-37.
 12. Baş M, Greve J, Stelter K, Havel M, Strassen U, Rotter N, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med*. 2015;372(5):418-25.
 13. Sinert R, Levy P, Bernstein JA, Body R, Sivilotti MLA, Moellman J, et al. Randomized trial of icatibant for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced upper airway angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1402-9.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2017.03.003.
 14. Straka BT, Ramirez CE, Byrd JB, Stone E, Woodard-Grice A, Nian H, et al. Effect of bradykinin receptor antagonism on ACE inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):242-8.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.051.
 15. Jeon J, Lee YJ, Lee SY. Effect of icatibant on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(5):685-92.
 16. Aberer W, Maurer M, Reshef A, Longhurst H, Kivity S, Bygum A, et al. Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. *Allergy*. 2014;69(3):305-14.
 17. Hernández Fernandez de Rojas D, Ibañez E, Longhurst H, Maurer M, Fabien V, Aberer W, et al. Treatment of HAE attacks in the icatibant outcome survey: an analysis of icatibant self-administration versus administration by health care professionals. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;167(1):21-8.