

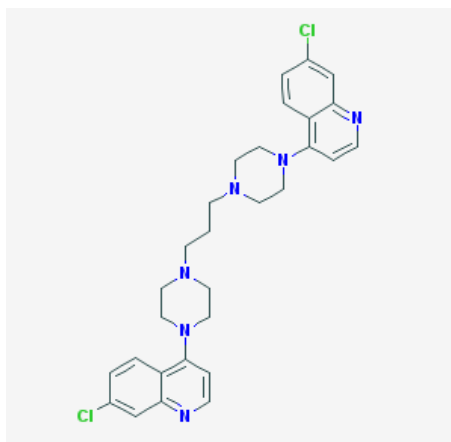
ยานำรู้

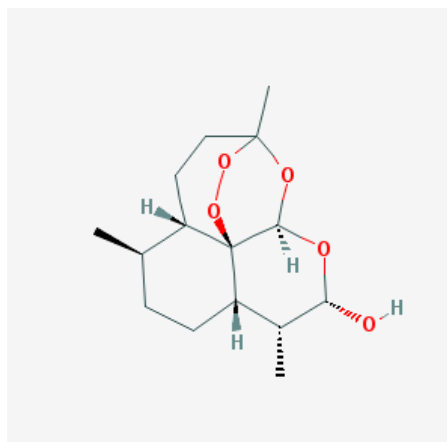
Piperaquine 320 mg + Dihydroartemisinin 40 mg tablet

จันทริกา สนั่นเกียรติเจริญ, ภ.บ.*

*กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

Received: December 15, 2018 Revised: January 7, 2019 Accepted: January 18, 2019



$$C_{22}H_{32}Cl_2N_6$$
 Piperaquine¹


$$C_{15}H_{24}O_5$$
 Dihydroartemisinin²

ชื่อสามัญ : Piperaquine 320 mg + Dihydroartemisinin
40 mg tablet

ชื่อการค้า : Eurartesim

รูปแบบของยา: ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม ประกอบด้วย

- Piperaquine tetraphosphate 320 mg (as the tetrahydrate; PQP)
- Dihydroartemisinin 40 mg

กลไกการออกฤทธิ์^{3,4}

Dihydroartemisinin จะมีระดับความเข้มข้นสูงภายใน Parasitized Erythrocytes โดย Peroxide linkage ในโครงสร้างของ Dihydroartemisinin ทำให้มีฤทธิ์ Anti-malaria โดยทำให้เกิดอนุมูลอิสระซึ่งไปทำลาย Parasite Membrane Systems ดังนี้

- Inhibition of falciparum sarcoplasmic-endoplasmic reticulum calcium ATPase
- Interference with mitochondrial electron transport
- Interference with parasite transport proteins
- Disruption of parasite mitochondrial function

Piperaquine เป็นยาในกลุ่ม Bisquinoline ซึ่งยาในกลุ่มนี้มีคุณสมบัติเป็น Antimalaria ต่อเชื้อ Chloroquine Resistant Plasmodium Strain ในหลอดทดลองโดยกลไกต่อไปนี้

- Inhibition of the transporters that efflux chloroquine from the parasite food vacuole
- Inhibition of haem-digestion pathway in the parasite food vacuole

เภสัชจลนศาสตร์^{3,4}

การดูดซึม (absorption) :

- Dihydroartemisinin ดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว ระดับยาถึงระดับสูงสุด (Tmax) ภายใน 1-2 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยา
- Piperaquine เป็นยาที่ละลายในไขมันได้ดี (highly lipophilic compound) ยาจะถูกดูดซึมเข้า ระดับยาถึงระดับสูงสุด (Tmax) ภายใน 5 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยา

การกระจายยา (distribution)

ทั้ง Piperaquine และ Dihydroartemisinin จับกับ

พลาสมาโปรตีนได้ดี จากการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro studies) พบว่า Dihydroartemisinin จับกับพลาสมาโปรตีนร้อยละ 44-93 และ Piperquine จับกับพลาสมาโปรตีนมากกว่าร้อยละ 99 นอกจากนี้การศึกษาในหลอดทดลองและในสิ่งมีชีวิตพบว่า Piperquine และ Dihydroartemisinin มีแนวโน้มจะสะสมในเม็ดเลือดแดง

การเปลี่ยนแปลงยา (biotransformation)

- Dihydroartemisinin ถูกเปลี่ยนแปลงเป็น α - arteminol- β -glucuronide (α - arteminol-G)
- Piperquine ถูกเปลี่ยนแปลงเป็น Carboxyl Acid Cleavage Product และ mono-N-oxidated Product

การขจัดยา (elimination)

- Dihydroartemisinin มีค่าเวลาครึ่งชีวิตในการขจัดยา (elimination half-life) ประมาณ 1 ชั่วโมง
- Piperquine มีค่าเวลาครึ่งชีวิตในการขจัดยา (elimination half-life) ประมาณ 22 วันในผู้ใหญ่ และ 20 วันในเด็ก

ข้อบ่งใช้ (use)

ใช้รักษาโรคมาลาเรียที่เกิดจาก *Plasmodium falciparum* ชนิดไม่ซับซ้อน (uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria)

ขนาดยา (dose)³

ขนาดยาคิดตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วย

น้ำหนัก (กก.)	ขนาดยาต่อวัน (มก.)		จำนวนเม็ดยา (ขนาดความแรงของยา) (Piperquine/Dihydroartemisinin)
	Piperquine	Dihydroartemisinin	
5 ถึง < 7	80	10	ครึ่งเม็ด (ยาเม็ดขนาด 160 มก./20 มก.)
7 ถึง < 13	160	20	1 เม็ด (ยาเม็ดขนาด 160 มก./20 มก.)
13 ถึง < 24	320	40	1 เม็ด (ยาเม็ดขนาด 320 มก./40 มก.)
24 ถึง < 36	640	80	2 เม็ด (ยาเม็ดขนาด 320 มก./40 มก.)
36 ถึง < 75	960	120	3 เม็ด (ยาเม็ดขนาด 320 มก./40 มก.)
75 ถึง 100	1,280	160	4 เม็ด (ยาเม็ดขนาด 320 มก./40 มก.)
> 100	ไม่มีข้อมูลขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่า 100 กิโลกรัม		

ประชากรกลุ่มพิเศษ (special populations)

ผู้สูงอายุ: เนื่องจากไม่มีการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยอายุ 65 ปีหรือมากกว่า แต่เนื่องจากปัจจัยการทำงานของตับหรือไตที่ลดลงในผู้สูงอายุ และผู้สูงอายุอาจมีโรคหัวใจร่วมด้วย ดังนั้นควรระมัดระวังการใช้ยาในผู้สูงอายุ

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง (hepatic and renal impairment): ไม่มีข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง

ผู้ป่วยเด็ก: ไม่มีรายงานประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในเด็กทารกที่มีอายุน้อยกว่า 6 เดือนและในเด็กที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 5 กิโลกรัม

หญิงมีครรภ์: ไม่มีข้อมูลเพียงพอสำหรับการใช้ยาในหญิงมีครรภ์ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายาทำให้เกิดความผิดปกติรุนแรงต่อลูกในท้องของสัตว์ทดลองเมื่อให้ยาในช่วงไตรมาสแรก ดังนั้นไม่ควรให้ใน

หญิงมีครรภ์ ถ้ามียารักษามาลาเรียตัวอื่นที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพมากกว่า

หญิงให้นมบุตร: จากข้อมูลในสัตว์ทดลองพบว่า Piperquine ผ่านน้ำนมได้ แต่ไม่มีข้อมูลการศึกษาในมนุษย์ ดังนั้นหญิงให้นมบุตรควรงดให้นมบุตรในช่วงที่ได้รับยา

วิธีการให้ยา (administration)^{3,4}

- รับประทานยาพร้อมน้ำเปล่าขณะท้องว่าง โดยรับประทานยาหลังรับประทานอาหารอย่างน้อย 3 ชั่วโมง และไม่ควรรับประทานยาหลังจากรับประทานยาเป็นเวลา 3 ชั่วโมง

- หากผู้ป่วยอาเจียนภายใน 30 นาทีหลังรับประทานยา ให้รับประทานยาซ้ำด้วยขนาดเดิม

- หากผู้ป่วยอาเจียนในช่วง 30-60 นาที หลังรับประทานยา ให้รับประทานยาซ้ำด้วยครึ่งหนึ่งของขนาดเดิม

- ไม่ควรให้ผู้ป่วยรับประทานยาซ้ำเกิน 1 ครั้ง หากรับประทานซ้ำแล้วอาเจียนอีก ควรพิจารณาเปลี่ยนยา

- หากผู้ป่วยลิ้มรับประทานยา ควรรับประทานทันทีที่นึกขึ้นได้ และรับประทานต่อไปจนครบคอร์ส

- สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนยาได้ สามารถบดเม็ดยาผสมน้ำได้ และควรรับประทานทันทีหลังผสมน้ำ

อาการไม่พึงประสงค์ (adverse reactions)^{3,4}

- อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ ปวดศีรษะ ร้อยละ 3.9, การเต้นของหัวใจช่วง QT interval กว้างขึ้น ร้อยละ 3.4, โลหิตจางร้อยละ 2.8, อีโอซิโนฟิลในเลือดสูง ร้อยละ 1.7, ฮีโมโกลบินลดลงร้อยละ 1.7, อัตราการเต้นของหัวใจเร็วเนื่องจากไซนัสร้อยละ 1.7, อ่อนแรงร้อยละ 1.6, ฮีมาโตคริตลดลงร้อยละ 1.6, มีไข้ร้อยละ 1.5, เม็ดเลือดแดงลดลงร้อยละ 1.4

อันตรกิริยาระหว่างยา (drug interactions)^{3,4}

- ห้ามรับประทานยานี้ ในผู้ป่วยที่มีผลทำให้เกิดการเต้นของหัวใจช่วง QT interval กว้างขึ้น (prolonged QT interval)

- Piperazine ถูกเมตาบอไลซ์ และสามารถยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษจากยาที่เปลี่ยนแปลงผ่าน CYP3A4 ควรระวังการรับประทานยาร่วมกับยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ เช่น ยาต้านไวรัส และ Cyclosporine

- Piperazine ถูกเมตาบอไลซ์ด้วย CYP2C19 เล็กน้อย และสามารถยับยั้งการทำงานของ CYP2C19 ส่งผลให้อัตราการเปลี่ยนแปลงยาดด้วยเอนไซม์นี้ลดลง เช่น เมื่อรับประทานยาร่วมกับ Omeprazole ทำให้มีระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นจนเกิดพิษจาก Omeprazole ได้

- Piperazine เพิ่มอัตราการเมตาบอไลซ์ของ CYP2E1 ส่งผลให้ความเข้มข้นของยาที่เปลี่ยนแปลงผ่าน CYP2E1 ลดลง เช่น theophylline และแก๊สดมสลบ (enflurane, halothane, isoflurane)

- Dihydroartemisinin มีผลลดการทำงานของ CYP1A2 เล็กน้อย ควรระวังการใช้ร่วมกันกับยาที่มีการเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์นี้และมีดัชนีการรักษาแคบ

ปฏิกิริยากับอาหาร

- อาหารที่มีไขมันสูง มีผลเพิ่มการดูดซึมยา ซึ่งอาจส่งผลต่อ QT interval จึงควรหลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารพร้อมยา ควรรับประทานยาพร้อมน้ำเปล่าเท่านั้น

- น้ำผลไม้ตระกูลส้ม มีผลเพิ่มระดับยา Piperazine ในกระแสเลือด จึงควรรับประทานพร้อมน้ำเปล่าเท่านั้น

ข้อควรระวัง (warnings/precautions)^{3,4}

- ระวังเมื่อใช้ในผู้ป่วยโรคไตหรือตับในระยะปานกลางหรือรุนแรง

- ไม่ควรใช้ในการรักษาโรคมาลาเรียขั้นรุนแรง

- ไม่มีข้อมูลการศึกษาเพียงพอในการใช้รักษาโรคมาลาเรียที่เกิดจาก Plasmodium vivax, Plasmodium malariae หรือ Plasmodium ovale

- Piperazine มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 22 วัน ควรระวังหากเปลี่ยนยาไปใช้ยาด้านมาลาเรียตัวอื่นเมื่อการรักษาล้มเหลว หรือมีการติดเชื้อมาลาเรียชนิดอื่น

- Piperazine มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 ควรระวังการรับประทานยาที่มีการเปลี่ยนแปลงผ่าน CYP3A4 อาจเพิ่ม/ลดประสิทธิภาพหรือพิษของยานั้น

- ไม่ควรใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์

ข้อห้ามใช้ (contraindications)^{3,4}

- ผู้ที่แพ้ยา หรือส่วนประกอบของยานี้

- ผู้ป่วยโรคมาลาเรียระยะรุนแรง

- ผู้ป่วยที่ครอบครัวยามีประวัติเสียชีวิตฉับพลันหรือหัวใจเต้นผิดจังหวะ

- ผู้ป่วยที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือหัวใจเต้นช้า

- ปัจจัยอื่นๆ ที่ชักนำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ เช่น ความดันโลหิตสูงขั้นรุนแรง หัวใจห้องล่างซ้ายโต หรือภาวะหัวใจล้มเหลวจากหัวใจห้องล่างซ้ายบีบตัวลดลง

- ภาวะเสียสมดุลเกลือแร่ โดยเฉพาะภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ หรือภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ

- ผู้ป่วยที่รับประทานยาที่อาจทำให้เกิด Prolonged QT interval เช่น

o Antiarrhythmics (amiodarone, disopyramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol)

o Neuroleptics (phenothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, haloperidol, mesoridone)

dazine, pimozone, thioridazine), antidepressive agents

o Antimicrobial agents, including agents of the following classes: macrolides (erythromycin, clarithromycin), fluoroquinolones (moxifloxacin, sparfloxacin), imidazole and triazole antifungal agents, pentamidine and saquinavir

o Non-sedating antihistamines (terfenadine, astemizole, mizolastine)

o Cisapride, droperidol, domperidone, bepridil, diphemanil, probucol, levomethadyl, methadone, vinca alkaloids, arsenic trioxide

- ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาที่อาจมีผลทำให้เกิด Prolonged QT interval เช่น Mefloquine, Halofantrine, Lumefantrine, Chloroquine, Quinine หรือยาต้านมาลาเรียกลุ่มอื่นๆ ควรเว้นระยะสำหรับการกำจัดยาออกจากร่างกายก่อนเริ่มรับประทานยานี้

การเก็บรักษา

- เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส
- เก็บในภาชนะบรรจุป้องกันแสงและความชื้น

การศึกษาทางคลินิก (clinical trial)

การศึกษาประสิทธิภาพของใช้ยา Dihydroartemisinin-piperaquine ในการรักษา Uncomplicated, Multidrug-resistant falciparum malaria⁵

Asley EA และคณะได้ทำการศึกษาระบบ Randomized, controlled, 3-arm trial ในแถบตะวันตกเฉียงเหนือของประเทศไทย โดยเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาด้านมาลาเรีย 3 สูตร คือ

สูตรที่ 1 (MAS3) ประกอบด้วยยา Artesunate 50 mg tablet ให้ยาในขนาด 4 mg/kg/วัน และ Mefloquine 250 mg tablet ให้ยาในขนาด 8 mg/kg/วัน นาน 3 วัน

สูตรที่ 2 (DP4) ประกอบด้วย 4 โดส ของยา Dihydroartemisinin-piperaquine (ใน 1 เม็ดประกอบด้วย Dihydroartemisinin 40 mg และ Piperaquine 320 mg) โดยให้ยาตามน้ำหนักตัวในขนาด 1.6 และ 12.8 mg/kg/dose ของยา Dihydroartemisinin และ Piperaquine ตามลำดับ ให้ยาที่ 0 ชั่วโมง, 8 ชั่วโมง, 24 ชั่วโมง และ 48 ชั่วโมง

สูตรที่ 3 (DP3) ประกอบด้วย 3 โดส ของยา

Dihydroartemisinin-piperaquine (ใน 1 เม็ดประกอบด้วย Dihydroartemisinin 40 mg และ Piperaquine 320 mg) โดยให้ยาตามน้ำหนักตัวในขนาด 1.6 และ 12.8 mg/kg/dose ของยา Dihydroartemisinin และ Piperaquine ตามลำดับ ให้ยาที่ 0 ชั่วโมง, 24 ชั่วโมง และ 48 ชั่วโมง

หากผู้ป่วยอาเจียนภายใน 30 นาทีหลังรับประทานยา ให้รับประทานยาซ้ำด้วยขนาดเดิม

หากผู้ป่วยอาเจียนในช่วง 30-60 นาที หลังรับประทานยา ให้รับประทานยาซ้ำด้วยครึ่งหนึ่งของขนาดเดิม มีผู้ป่วยในการศึกษาจำนวน 499 ราย โดยระยะเวลาในการเกิดไขและการกำจัด Parasite ไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม พบว่า PCR genotyping-adjusted cure rates ณ วันที่ 63 หลังจากเริ่มต้นการรักษา อยู่ที่ร้อยละ 5.7 (95% confidence interval [95% CI], 92.2%-98.9%) สำหรับสูตรยา MAS3, ร้อยละ 100 สำหรับสูตรยา DP4 และร้อยละ 99.4 (95% CI, 98.1%-100%) สำหรับสูตรยา DP3 พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้สูตรยา DP3 และ DP4 มีอัตราการหายสูงกว่าสูตรยา MAS3 ($p = 0.008$ and $p = 0.03$, respectively) ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาทั้งสามสูตรได้ดี มีผู้ป่วยเสียชีวิต 3 ราย (1 รายในกลุ่มที่ใช้ยาสูตร MAS3 และ 2 รายในกลุ่มที่ใช้ยาสูตร DP3) ซึ่งทั้งสามรายไม่สัมพันธ์กับการใช้ยา เปรียบเทียบอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในแต่ละกลุ่มพบว่าใกล้เคียงกัน ยกเว้นอาการท้องเดินที่พบบ่อยในกลุ่มที่ใช้ยาสูตร DP4 จากการศึกษาสรุปได้ว่าการใช้ยาสูตร DP3 มีประสิทธิภาพสูงในการรักษา Multidrug-resistant falciparum malaria โดยเป็นสูตรยาที่ง่าย ปลอดภัยและราคาไม่แพง เป็นสูตรยาที่ควรเลือกใช้ (drug of choice) ในการรักษา Falciparum malaria.

เอกสารอ้างอิง

1. Piperaquine [Internet] 2005 Aug 8 [update 2018 Aug 8; cited 2018 Sep 7]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/piperaquine#section=2D-Structure>
2. Artemimol [Internet] 2005 Aug 1 [update 2018 Aug 1; cited 2018 Sep 7]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dihydroartemisinin#section=2D-Structure>

3. ANNEX I: SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS [Internet].[cited 2018 Sep7]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/001199/WC500118113.pdf
4. Eurartesim 320 mg/40 mg film-coated tablets [Internet] 2017 Apr 10.[cited 2018 Sep 7]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4150/smpc>
5. Asley EA, McGready R, Hutagalung R, Phaiphun L, Slight T, Proux S, et al. A randomized, controlled study of a simple, once-daily regimen of dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated, multidrug-resistant falciparum malaria. Clin Infect Dis 2005;41:425-32.