

ยานำรู้

ยาใหม่ในโรคที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งกรด

รับนิพนธ์ ปิ่นสุวรรณ, พ.บ.

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

Received: July 27, 2020 Revised: August 7, 2020 Accepted: August 27, 2020

บทคัดย่อ

วิวัฒนาการของการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งกรด (acid-related diseases: ARD) มีมาตั้งแต่การยับยั้งการหลั่งกรดโดย H₂-receptor antagonists (H₂-RAs) และ Proton pump inhibitors (PPIs) ในปัจจุบันแต่อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของยากลุ่ม PPIs อันได้แก่ การออกฤทธิ์ช้า ผลของ Cytochrome P450 polymorphisms ต่อประสิทธิภาพของยา ผลควบคุมการหลั่งกรดในเวลา กลางคืนที่ยังไม่ดี ความเสถียรของยาในภาวะเป็นกรดเป็นต้น ทำให้ในปัจจุบันยังไม่สามารถควบคุมอาการต่างๆ ของโรคได้ทั้งหมด จึงมีการพัฒนา ยา Potassium competitive acid blockers (P-CAB) คือ Vonoprazan ซึ่งคุณสมบัติเด่นคือ สามารถทานยาก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ ออกฤทธิ์เร็ว ยับยั้งการหลั่งกรดได้นาน ประสิทธิภาพของยาไม่ขึ้นกับ Cytochrome P450 polymorphisms มีความเสถียรดีในภาวะกรด มีความปลอดภัยและผลข้างเคียงของยาที่ต่ำ จึงทำให้ vonoprazan สามารถตอบโจทย์ข้อจำกัดของยายับยั้งกรดกลุ่มเก่าในการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งกรด (acid-related diseases:

ARD) ต่อไปในอนาคต

วัตถุประสงค์ของบทความนี้เพื่อทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับยา Potassium competitive acid blockers (P-CAB): Vonoprazan ในด้านต่างๆ ได้แก่ กลไกการออกฤทธิ์ ข้อบ่งชี้ในการรักษา ผลข้างเคียง และความปลอดภัยในระยะยาว

Vonoprazan มีคุณสมบัติที่เหนือกว่ายากลุ่ม PPIs ในแง่การยับยั้งการหลั่งกรดโดยเฉพาะในเวลา กลางคืน CYP2C19 genotype ไม่มีผลต่อประสิทธิภาพของยา นอกจากนี้ Vonoprazan ยังสามารถแก้ไขข้อจำกัดของยากลุ่ม PPIs อื่นๆ แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากข้อมูลส่วนใหญ่ได้มาจากการศึกษาแบบ Non-inferior trial คงต้องรอข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป ในแง่ของความปลอดภัยอื่นๆ ยังต้องติดตามดูหลังจากที่ใช้ยาเป็นระยะเวลานาน

คำสำคัญ การยับยั้งการหลั่งกรด, PPIs, P-CABs, กรดไหลย้อน GERD, H. pylori infection, เหตุไม่พึงประสงค์, Vonoprazan,

Interesting Drugs

The Novel Drug for Acid Related Diseases**Rachaneeporn Chueansuwan, M.D.**

Division of Internal medicine, Faculty of medicine, Burapha University

Abstract

Acid suppression treatments have revolutionized the management of the acid-related disorders since the introduction of the H₂-receptor antagonists (H₂-RAs) and the proton pump inhibitors (PPIs). However, a number of limitations including slow onset of action, influence by cytochrome P450 polymorphisms, unsatisfactory side effects at night, and instability in acidic conditions has been noted. The major advance in the treatment of the acid-related disorders has been the development of Potassium-Competitive Acid Blockers (P-CABs), the potassium channel acid blocking drugs which block the K⁺,H⁺-ATPase K⁺ channel. P-CABs are food independent, reversible, have a rapid onset of action, and maintain a prolonged and consistent elevation of intragastric pH. Vonoprazan was recently innovated as a novel, orally active P-CAB. This drug does not require enteric coating as it is acid-stable, and it can be taken without food. Vonoprazan accumulates in parietal cells under both acidic and neutral conditions. It does not require an acidic

environment for activation, has long-term stability at the site of action, and has satisfactory safety and tolerability. Thus, vonoprazan may address the unmet medical need for the treatment of the acid-related diseases.

To review and summarized the published literatures to date concerning different aspects of potassium channel acid blocking P-CAB including mechanism of action, indication of treatment and long-term safety.

Conclusion: vonoprazan is superior to conventional PPIs for suppressing acid secretion, especially at night, and there was no difference in efficacy depending on CYP2C19 genotype status. In addition, vonoprazan was shown to overcome the weaknesses associated with conventional PPIs. Thus, vonoprazan may address the unmet medical need for the treatment of acid-related diseases.

Keywords: Acid suppression, PPIs, P-CABs, GERD, H. pylori infection, Adverse events, Vonoprazan

บทนำ

ปัจจุบันยายับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร กลุ่ม Proton pump inhibitors (PPIs) ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาโรคต่างๆ โดยเฉพาะโรคที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งกรด (acid-related diseases: ARD) เช่น โรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease: GERD), แผลในทางเดินอาหาร (peptic ulcers: PU), การติดเชื้อแบคทีเรีย เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร (H. pylori) ในกระเพาะอาหาร เป็นต้น

การรักษาที่มีประสิทธิผลของโรคที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งกรด (acid-related diseases: ARD) ประกอบไปด้วยระดับการยับยั้งการหลั่งกรดที่เพียงพอ และระยะเวลาในการควบคุมการหลั่งกรดได้ตลอด 24 ชั่วโมงโดยที่สามารถรักษาระดับความเป็นกรดต่างมากกว่าหรือเท่ากับ 4 จะมีผลต่อการหายของแผลและการอักเสบได้ดี แต่อย่างไรก็ตาม ยาในกลุ่ม PPIs ในปัจจุบันยังคงมีข้อจำกัดในการใช้ ได้แก่

1. ยากลุ่ม PPIs ส่วนใหญ่ต้องใช้ระยะเวลาประมาณ 3-5 วัน เพื่อให้ออกฤทธิ์ควบคุมการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารสูงสุด
2. ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม PPIs ค่อนข้างสั้น ทำให้ไม่สามารถควบคุมปริมาณกรดในกระเพาะอาหารได้ตลอด 24 ชั่วโมง
3. ยาไม่มีความเสถียร (stability) ในสภาวะกรด สามารถถูกทำลายโดยกรดในกระเพาะอาหาร ทำให้ต้องผลิตยาในรูปแบบที่ป้องกันการแตกตัวในกระเพาะอาหารที่เป็นกรด (enteric-coated)
4. ยาส่วนหนึ่งถูกเผาผลาญ (metabolize) ผ่านการทำงานของ Cytochrome P450 (CYP) 2C19 ซึ่งมีความหลากหลายในแต่ละบุคคล ทำให้อัตราการเผาผลาญแตกต่างกันในแต่ละบุคคล ส่งผลให้ระดับยาในร่างกายของแต่ละคนแตกต่างกันไป ส่งผลต่อผลการรักษาที่ได้ อัตราความสำเร็จในการรักษาที่ไม่เท่ากัน
5. ยากลุ่ม PPIs จำเป็นต้องรับประทานก่อนอาหารครึ่งชั่วโมงถึงจะได้ประสิทธิภาพสูงสุด ข้อจำกัดข้างต้นทำให้การใช้ยากลุ่ม PPIs ในปัจจุบันยังไม่สามารถควบคุมอาการต่างๆ ของโรคได้ทั้งหมด ส่งผลต่อความพึงพอใจของการรักษา ทำให้คนไข้ต้องแสวงหาวิธีอื่นๆ

ร่วมเพื่อช่วยควบคุมอาการ

เภสัชวิทยาของยากลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs)

กลไกการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารเกิดขึ้นจากการกระตุ้น Proton pump ผ่านทาง H^+ , K^+ -ATPase บริเวณผิวของเซลล์ในกระเพาะอาหารชนิดที่หลั่งกรดได้ (parietal cell) ซึ่งเป็นจุดหลักในการยับยั้งในการหลั่งกรดของยากลุ่ม PPIs โดยไฮโดรเจน อีออน (hydrogen ion: H^+) จะถูกส่งออกสู่กระเพาะอาหาร (gastric lumen) เพื่อแลกเปลี่ยนกับโพแทสเซียม อีออน (potassium ion: K^+) เข้ามาในเซลล์ที่ผ่านทาง H^+ , K^+ -ATPase หลังจากนั้นภายในเซลล์จะเกิดการเปลี่ยนแปลงโดยไบคาร์บอเนต อีออน (bicarbonate ion: HCO_3^-) จะถูกส่งออกเพื่อแลกเปลี่ยนให้คลอไรด์ อีออน (chloride ion: Cl^-) เข้าสู่เซลล์ที่หลั่งกรดได้ (parietal cell) ผ่านทาง Channel บริเวณ Basolateral membrane โดย Cl^- จะถูกส่งต่อออกสู่กระเพาะอาหาร (gastric lumen) โดยผ่านทาง Cl^- channel เพื่อรวมกับ H^+ เป็นกรดเกลือ (hydrochloric acid)

โดย PPIs จะถูกกระตุ้นให้ทำงานต่อเมื่ออยู่ในภาวะเป็นกรด และจะส่งผลให้ Proton pump หยุดทำงานแบบถาวร (irreversible inhibition) ด้วยการสร้างพันธะไดซัลไฟด์กับกรดอะมิโน Cysteine ของ Proton pump จนเป็นผลให้ไม่เกิดการหลั่ง H^+ ออกสู่ Canaliculi เพื่อแลกเปลี่ยนโพแทสเซียม (K^+) ซึ่ง PPIs จะออกฤทธิ์ได้เฉพาะในช่วงที่ Proton pump อยู่ในสภาวะที่ถูกกระตุ้นให้มีการหลั่ง H^+ เท่านั้น ไม่สามารถออกฤทธิ์ในสภาวะที่ไม่ได้ถูกกระตุ้น ด้วยข้อจำกัดนี้ทำให้ PPIs ไม่สามารถยับยั้งการทำงานของ Proton pump ได้ทั้งหมดทันทีหลังจากที่เริ่มใช้ยา เนื่องจากมีเพียง Proton pump บางส่วนเท่านั้นที่ถูกกระตุ้นให้ทำงานในแต่ละครั้ง ดังนั้น เมื่อ PPIs ถูกกำจัดออกไปจาก Canaliculi แล้ว Proton pump ส่วนที่เหลือและที่สร้างขึ้นใหม่ โดยเฉพาะในช่วงเวลากลางคืน จึงยังสามารถทำงานให้เกิดการหลั่ง H^+ ได้ ด้วยเหตุนี้การใช้ PPIs จึงมีผลยับยั้งการทำงานของ Proton pump ได้สูงสุดที่ประมาณร้อยละ 70.0 และต้องใช้เวลานานประมาณ 2-3 วันจึงจะได้ผลสูงสุด นอกจากนี้ PPIs ยังมีข้อจำกัดอื่นๆ เช่น ความไม่ทนกรดซึ่งทำให้ต้องผลิตยาในรูปแบบพิเศษ รวมทั้งการที่ PPIs หลายตัวถูก

เมแทบอลิซึมด้วย CYP2C19 ซึ่งทำให้เกิดความแตกต่างในการออกฤทธิ์ของยาในผู้ที่มีระดับการทำงานของเอนไซม์นี้แตกต่างกันโดยเฉพาะกลุ่มที่เป็น Extensive metabolizer และ Ultra-rapid metabolizer จะทำให้ประสิทธิภาพของยา PPI ลดลงมากเป็นต้น

เภสัชวิทยาของยากลุ่ม potassium competitive acid blockers (P-CABs)

Potassium competitive acid blockers (P-CABs) เป็นยากลุ่มใหม่ที่ยับยั้งการทำงานของ Proton pump (H^+ , K^+ -ATPase) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่หลั่งกรด (H^+) จากเซลล์ Parietal ของเยื่อบุกระเพาะอาหาร แม้ว่า Proton pump จะเป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม P-CABs เช่นเดียวกับยากลุ่ม Proton pump inhibitors (PPIs) แต่ยาทั้งสองกลุ่มมีกลไกในการยับยั้งการทำงานของ Proton pump ที่แตกต่างกัน โดยอาศัยหลักการที่ว่า Proton pump จะมีความเฉพาะเจาะจงและสามารถจับกับ K^+ ได้ดีมากในช่วงที่มีการหลั่ง H^+ ดังนั้นยาที่สามารถแย่งจับกับ K^+ ของ Proton pump ได้ก็จะสามารถยับยั้งการหลั่ง H^+ ได้ซึ่งยากลุ่ม P-CABs ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง H^+ ด้วยการจับกับ Proton pump (competitive inhibition) ในตำแหน่งที่เกี่ยวข้องกับการเข้าเซลล์ของ K^+ นั้นเอง

Vonoprazan เป็นยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่มใหม่ที่มีใช้ในประเทศไทยโดยมีคุณสมบัติเป็น Potassium-competitive acid blockers (P-CAB) สามารถยับยั้งการหลั่งกรดโดยแย่งจับ K^+ binding site ของ H^+ , K^+ -ATPase บนผิวเซลล์ที่หลั่งกรดได้ (parietal cell) โดยตรง ซึ่งต่างจากยาในกลุ่ม PPIs ที่ต้องเปลี่ยนเป็น Active form ในรูป Sulfenamide แล้วสร้างพันธะ Covalent กับ H^+ , K^+ -ATPase เพื่อยับยั้งการทำงานของ Proton pump

Pharmacokinetics

Vonoprazan มีองค์ประกอบของยาเป็น Pyrrole derivative มีความเสถียรสูงในภาวะกรด ถูกดูดซึมได้รวดเร็ว โดยระดับยาเพิ่มสูงถึง Maximum plasma level (C_{max}) ภายใน 2 ชั่วโมงหลังรับประทาน ยามีค่าครึ่งชีวิต (half life) ประมาณ 7 ชั่วโมง ซึ่งนานกว่า PPIs ปกติ ทำให้สามารถรับประทานวันละครั้งได้¹ นอกจากนี้ยามี pKa (acid dissociation constant) เท่ากับ 9.37 ซึ่งสูง

กว่ายากลุ่ม PPI และยากลุ่ม P-CABs ตัวอื่นๆ ทำให้ยาสามารถแตกตัวเข้าสู่เซลล์ที่หลั่งกรด (parietal cell) ได้อย่างรวดเร็ว และสามารถคงระดับยาในปริมาณสูงได้เป็นระยะเวลายาวนาน¹

Vonoprazan ถูกเผาผลาญ (metabolize) ทางตับ โดยผ่านทาง Cytochrome CYP3A4 เป็นหลัก ซึ่งต่างจาก PPIs ส่วนใหญ่ที่ถูกเผาผลาญผ่าน CYP2C19 ซึ่งการทำงานของ CYP3A4 ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในแต่ละบุคคล ต่างกับ PPIs หลายตัวที่ถูกเมแทบอลิซึมด้วย CYP2C19 ซึ่งมีระดับการทำงานแตกต่างกันไปในแต่ละคน ดังนั้น ผลของการยับยั้งการหลั่งกรดจาก Vonoprazan จึงมีความสม่ำเสมอในแต่ละบุคคลมากกว่า PPIs ในส่วนของปฏิกิริยาระหว่างยา เนื่องจาก CYP3A4 เป็นเอนไซม์สำคัญในการทำให้ vonoprazan หมดยาจึงต้องระมัดระวังในการใช้ร่วมกับยาที่มีผลเหนี่ยวนำหรือยับยั้ง CYP3A4 รวมทั้งยังห้ามใช้ Vonoprazan ร่วมกับยาที่ต้องการกรดในกระเพาะอาหารในการดูดซึม เช่น Itraconazole, Atazanavir และ Rilpivirine ยา Vonoprazan ถูกขับออกทางร่างกายผ่านทางปัสสาวะ (ร้อยละ 67.4) และอุจจาระ (ร้อยละ 31.1)

Pharmacodynamics

Vonoprazan ยับยั้ง H^+ , K^+ -ATPase แบบย้อนกลับได้ (reversible) โดยสามารถออกฤทธิ์สูงสุดตั้งแต่ dose แรกที่รับประทาน² จากการศึกษาพบว่าหลังจากรับประทาน Vonoprazan ขนาด 10, 20, 30 และ 40 มิลลิกรัม เป็นระยะเวลา 7 วัน ยาสามารถควบคุมระยะเวลาที่กระเพาะอาหารมีความเป็นกรดมากกว่า 4 (intra-gastric pH > 4) ใน 24 ชั่วโมง (pH4 time) ได้ร้อยละ 60.2, 85.2, 90.1 และ 93.2 ตามลำดับในแง่ของการควบคุมการหลั่งกรดในเวลากลางคืน (intragastric pH > 4) ได้ถึงร้อยละ 100.0 ในประชากรญี่ปุ่น และร้อยละ 90.4 ในประชากรชาวอังกฤษ³ ทำให้สามารถควบคุมอาการในช่วงกลางคืนได้ดี (nocturnal acid break through:NAB) โดยหากเปรียบเทียบกับ PPIs แล้ว Vonoprazan ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง จะออกฤทธิ์เทียบเท่ากับ omeprazole 60 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง³

Vonoprazan ซึ่งเริ่มใช้ในประเทศญี่ปุ่นตั้งแต่ปี ค.ศ. 2015 เป็น P-CABs ที่มีประสิทธิภาพสูงในการยับยั้ง

การทำงานของ Proton pump เนื่องจากมีคุณสมบัติทางเคมีที่โดดเด่น ได้แก่ การมีค่า pKa เท่ากับ 9.3 ซึ่งถือว่าเป็นยาที่มีความเป็นด่างสูง เมื่ออยู่ในสภาวะที่เป็นกรดของ Canaliculi ทำให้ Vonoprazan ถูก protonate และยับยั้งการทำงานของ Proton pump ได้ทันที พร้อมกับสะสมอยู่ที่ Canaliculi ได้นาน ซึ่งมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการสะสมของ Vonoprazan ที่ Canaliculi ในกระเพาะอาหารของหนูเกิดขึ้นนานถึง 24 ชั่วโมง และเหตุนี้ทำให้ Vonoprazan สามารถออกฤทธิ์ลดการหลั่งกรดในช่วงกลางคืนได้ดี

สำหรับความแตกต่างในด้านการออกฤทธิ์ระหว่าง P-CABs โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Vonoprazan และ PPIs สามารถสรุปได้ดังตารางที่ 1 ซึ่งความแตกต่างนอกเหนือ

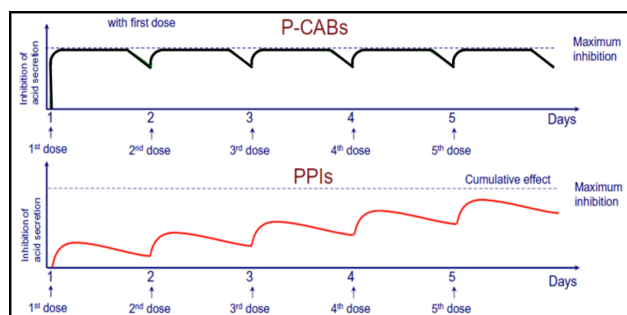
จากที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น ได้แก่ P-CABs สามารถออกฤทธิ์ได้ทันทีหลังจากถูก Protonation ส่วน PPIs ต้องถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูป Sulfenamide ก่อน ระดับความเข้มข้นของ P-CABs ใน Canaliculi สูงกว่าในเลือดประมาณ 100,000 เท่า ในขณะที่ PPIs จะสูงกว่าประมาณ 1,000 เท่า ผลในการยับยั้งการหลั่งกรดของ P-CABs จะขึ้นกับค่าครึ่งชีวิตในเลือด ส่วนผลของ PPIs จะขึ้นกับระยะเวลาที่ Proton pump ถูกยับยั้งด้วย PPIs ที่เปลี่ยนเป็น Sulfenamide แล้ว อีกหนึ่งความแตกต่างที่สำคัญ ได้แก่ การออกฤทธิ์ของยาต่อมื้ออาหาร โดยจะแนะนำให้รับประทาน PPIs ก่อนอาหารประมาณครึ่งชั่วโมง เพื่อให้ยาออกฤทธิ์ได้ดีในช่วงที่ Proton pump ทำหน้าที่หลั่งกรด ส่วน P-CABs จะสามารถให้ยาก่อนหรือหลังอาหารก็ได้

ตารางที่ 1 ตารางเปรียบเทียบความแตกต่างในด้านกลไกการออกฤทธิ์ ระหว่าง P-CABs และ PPIs (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Hunt RH & Scarpignato C. Curr Treat Options Gastroenterol. 2018;16:570-590.⁴⁾)

P-CABs	PPIs
ออกฤทธิ์ได้ทันทีหลังจากถูก protonation ที่ H ⁺ , K ⁺ -ATPase enzymes	ต้องถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูป sulfenamide ก่อนออกฤทธิ์
ระดับความเข้มข้นใน canaliculi สูงกว่าในเลือดประมาณ 100,000 เท่า	ระดับความเข้มข้นใน canaliculi สูงกว่าในเลือดประมาณ 1,000 เท่า
P-CABs แย่งจับ K ⁺ binding site ของ H ⁺ , K ⁺ -ATPase แบบ competitive	Sulfenamide สร้างพันธะ covalent กับ H ⁺ , K ⁺ -ATPase เพื่อยับยั้งการทำงานของ proton pump
ยับยั้ง H ⁺ , K ⁺ -ATPase แบบย้อนกลับได้ (reversible)	ยับยั้ง H ⁺ , K ⁺ -ATPase แบบไม่ย้อนกลับ (irreversible)
การยับยั้งการหลั่งกรดของจะขึ้นกับค่าครึ่งชีวิตในเลือด	การยับยั้งการหลั่งกรดของจะขึ้นกับค่าครึ่งชีวิตของ sulfenamide-enzyme complex
ประสิทธิภาพสูงสุดตั้งแต่เม็ดแรก	ประสิทธิภาพสูงสุดในยาขนานต่อไป

ในด้านประสิทธิภาพของยาพบว่า P-CABs มีผลต่อการยับยั้งการหลั่งกรดได้อย่างรวดเร็ว และมีประสิทธิภาพสูงสุดได้ตั้งแต่การให้ยาขนานแรก ดังรูปที่ 1 และสามารถทำให้ค่า pH ในกระเพาะอาหารสูง

มากกว่า 4 เป็นระยะเวลานานกว่า PPIs ซึ่งความแตกต่างทั้งหมดนี้ก็เป็นผลให้การใช้ P-CABs มีประสิทธิภาพในการควบคุมการหลั่งกรดและเป็นประโยชน์ในทางคลินิกนั่นเอง



รูปที่ 1 แสดงถึงเวลาในการยับยั้งการหลั่งกรดโดยยา P-CABs และ PPIs ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Hunt RH & Scarpignato C. Curr Treat Options Gastroenterol. 2018;16:570-590.⁴⁾

Vonoprazan เป็น P-CABs ที่มีการศึกษาทางคลินิกมากที่สุดและได้รับการขึ้นทะเบียนให้ใช้ในประเทศไทยแล้ว โดยข้อบ่งใช้ของ Vonoprazan เกี่ยวข้องกับภาวะหรือโรคซึ่งเป็นผลมาจากความผิดปกติของการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร (acid-related diseases) และสำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการยับยั้งการหลั่งกรดของ Vonoprazan ไม่ต่างจากการใช้ PPIs เช่น การเพิ่มของฮอร์โมน Gastrin ในเลือด (hypergastrinemia) โอกาสเกิดมะเร็งของระบบต่อมไร้ท่อหากใช้ยาเป็นระยะเวลานานหลายปี การเจริญเติบโตมากขึ้นและการเสียชีวิตของแบคทีเรียในระบบทางเดินอาหาร

บทบาทของ P-CABs ในโรคที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร

Vonoprazan ได้รับใบอนุญาตให้ใช้ในโรคที่สัมพันธ์กับกรดในกระเพาะอาหาร (acid related diseases: ARD) ในประเทศญี่ปุ่นตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557 โดยมีข้อบ่งชี้ คือ

- รักษาโรคกรดไหลย้อน หลอดอาหารอักเสบและป้องกันการเป็นซ้ำของหลอดอาหารอักเสบจากกรดไหลย้อน (healing and preventing of erosive esophagitis) กรดไหลย้อนเป็นโรคที่พบบ่อยเกิดจากการย้อนกลับของกรดมาในหลอดอาหารทำให้เกิดอาการ โดย PPIs เป็นยาในการรักษาหลักในปัจจุบัน แต่อย่างไรก็ตามยังมีข้อจำกัดอยู่พอสมควรถึงประสิทธิภาพของการรักษา⁵ โดยข้อบ่งชี้ใช้แรกของ Vonoprazan ได้แก่ Gastroesophageal reflux disease (GERD) ซึ่งเป็นโรคที่ในปัจจุบันยังมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ยังคงมีอาการ GERD อยู่แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วย PPIs อยู่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดอาการในช่วงกลางคืนโดยพบว่าถ้าใช้การรักษาด้วย PPIs วันละครั้งจะพบมี Nocturnal acid breakthrough (NAB) ที่ประมาณเวลา 4 ทุ่ม ส่วนกรณีที่รักษาด้วย PPIs วันละสองครั้งจะพบมี Nocturnal acid breakthrough (NAB) หลังจากยามื้อสุดท้าย 6-7 ชั่วโมงคือประมาณตี 1 ถึงตี 4 ซึ่งมีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ทำให้ต้องใช้ยาอื่นเสริมเพื่อช่วยควบคุมอาการ เป็นผลให้ผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 4 ไม่พึงพอใจผลของการใช้ยาในการรักษาด้วย PPIs และจากการศึกษาในเอเชียพบว่าผู้ป่วยเพียงร้อยละ 13.0 เท่านั้นที่รู้สึกพึงพอใจผลของ PPIs⁶ ซึ่งยากกลุ่มใหม่

จะช่วยลดปัญหานี้ได้

สำหรับการใช้ Vonoprazan ในผู้ป่วย Non-erosive reflux disease (NERD) จากการศึกษารandomized double-blind, placebo-controlled multicenter study พบว่าจำนวนวันที่ไม่มีอาการแสบร้อนกลางอกไม่แตกต่างจากกลุ่มยาหลอกเมื่อเปรียบเทียบกับ Vonoprazan 10 mg หรือ 20 mg แต่พบว่า Vonoprazan ช่วยลดความรุนแรงของการเกิด Heartburn ได้ดีกว่า Placebo ตั้งแต่วินาทีแรกที่รับยา⁷ และในอีกการศึกษาพบว่าร้อยละ 69.2 ของผู้ป่วยที่ใช้ยา Vonoprazan มีระดับความพึงพอใจและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นโดยวัดจากค่า GERD-Q score⁸

ส่วนในผู้ป่วยที่เป็น Erosive esophagitis (EE) การใช้ PPIs ยังให้ผลไม่เป็นที่น่าพึงพอใจมากนัก โดยเฉพาะในผู้ป่วย Erosive esophagitis (EE) ความรุนแรงระดับ C หรือ D พบอัตราการสมานแผลในหลอดอาหารอยู่ที่ร้อยละ 60.4 และ 41.6 ในสัปดาห์ที่ 4 และ ร้อยละ 75.0 และ 74.7 ในสัปดาห์ที่ 8 ของการรักษาด้วย PPI⁹ และจากการศึกษาที่เปรียบเทียบกันระหว่างการใช้ Vonoprazan และ Lansoprazole ในผู้ป่วย EE จึงพบว่ากลุ่มที่ได้รับ Vonoprazan มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการสมานแผลในหลอดอาหารมากกว่าทั้งที่วัดผลที่ 2 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ Lansoprazole โดยจะเป็นผลอย่างชัดเจนในผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการขั้นรุนแรง อัตราการหายที่ 2 สัปดาห์ของ Erosive esophagitis grade C หรือ D ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Vonoprazan สูงถึงร้อยละ 98.7 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ Lansoprazole ที่มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 87.5 นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการเกิดซ้ำ (recurrent rate) ของ Erosive esophagitis ที่ 24 สัปดาห์ในกลุ่ม Vonoprazan ยังต่ำกว่าเมื่อเทียบกับ Lansoprazole (ร้อยละ 2.0 เทียบกับ ร้อยละ 16.8 ตามลำดับ)¹⁰ โดยเหตุผลส่วนหนึ่งน่าจะมาจากการที่ PPIs เช่น lansoprazole ถูกเมแทบอลิซึมด้วย CYP2C19 ซึ่งคนไทยประมาณร้อยละ 75.0-85.0 เป็นกลุ่มที่มีระดับการทำงานของ CYP2C19 มาก (extensive metabolizer) แต่ Lansoprazole ได้ผลดีที่สุดในการรักษาผู้ป่วย EE ที่มีการทำงานของ CYP2C19 น้อย (poor metabolizer) แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้เป็น

Non-inferiority trial จึงไม่สามารถสรุปได้ว่า Vonoprazan ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนอีกเหตุผลสำคัญที่ทำให้การใช้ Vonoprazan ได้ผลดีก็เป็นผลโดยตรงจากประสิทธิภาพในการเพิ่มค่า pH ในกระเพาะอาหาร ซึ่งวัดจากการใช้ Holding time ratio (HTR) ที่คิดจากสัดส่วนของระยะเวลาที่ pH ในกระเพาะอาหารสูงกว่าค่าที่ต้องการ โดยในผู้ป่วย EE เป้าหมายของ HTR คือมากกว่า 4 ซึ่งพบว่า Vonoprazan สามารถคงค่า pH ในกระเพาะอาหารไว้ได้นานกว่าและเร็วกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Esomeprazole และ Rabeprazole โดยความแตกต่างจะยิ่งชัดเจนหากเทียบจาก HTR เฉพาะในช่วงกลางวัน

- รักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น (peptic ulcers)

การศึกษาของ Miwa H. และคณะ พบว่าผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulcers: PU) ที่ได้รับ Vonoprazan มีอัตราการหายของแผลที่ 8 สัปดาห์ประมาณร้อยละ 93.5 ซึ่งไม่ด้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Lansoprazole ส่วนผู้ป่วยแผลในลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenal ulcers: DU) พบว่าอัตราการหายของแผลที่ 6 สัปดาห์ไม่ต่างกันระหว่าง Vonoprazan และ Lansoprazole¹¹ โดยโรคแผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulcer) มีหลักการในการรักษาเช่นเดียวกับ EE นั่นคือ ทำให้ค่า pH ในกระเพาะอาหารสูงขึ้นให้นานที่สุดซึ่งจะทำให้เกิดการสมานแผลได้รวดเร็วมากขึ้น โดยมีการศึกษาที่พบว่า Vonoprazan ช่วยให้เกิดการสมานแผลและทำให้แผลหดลงได้ดีกว่าเมื่อตรวจวัดที่ 8 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่ทำ Endoscopic submucosal dissection (ESD) เช่นกัน¹²

- ป้องกันการเกิดแผลซ้ำในผู้ป่วยที่ได้รับแอสไพรินขนาดต่ำและยาแก้ปวดกลุ่ม NSAID [secondary prevention of low-dose aspirin or non-steroidal anti-inflammatory (NSAIDs) induced ulcer]

การใช้ แอสไพรินขนาดต่ำและยาแก้ปวดกลุ่ม NSAID เป็นเหตุให้เกิด การอักเสบหรือเกิดแผลในทางเดินอาหารได้ โดยปัจจุบันพบว่าการใช้ PPIs สามารถช่วยลดการเกิดแผลในกระเพาะอาหารในกลุ่มคนไข้ที่ใช้แอสไพรินขนาดต่ำ แต่ไม่ลดอัตราการเสียชีวิต และ PPIs สามารถป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารในคนไข้ที่ใช้ NSAID ได้ดีกว่า Placebos และยาลดกรดชนิด

histamine 2 receptor antagonist (H2RAs)¹³

ส่วนการศึกษาถึงการใช้ Vonoprazan เพื่อป้องกันหรือรักษาการเกิดแผลในทางเดินอาหารจาก Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ซึ่งรวมถึง Aspirin และกลุ่ม Cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors ด้วย พบว่า Vonoprazan ช่วยลดการเกิดการกลับเป็นซ้ำของแผลในทางเดินอาหารได้ดีกว่า lansoprazole ดังการศึกษาโดย Mizokami Y. และคณะ พบว่า Vonoprazan สามารถป้องกันการเกิดซ้ำของแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น (peptic ulcer) โดยอธิบายได้จาก การที่ Vonoprazan มีความสามารถในการควบคุมระดับ pH ได้สูงและยาวนานทำให้ลด Mucus damage ได้^{2, 14} ส่วนในอีกการศึกษาที่พบว่าประสิทธิภาพของ Vonoprazan 10 มก. เทียบเท่ากับ Lansoprazole 15 มก. ในการลดการเกิดแผล และลดการเกิดการกลับเป็นซ้ำของแผลในทางเดินอาหารจากการใช้แอสไพรินขนาดต่ำ¹⁵ และที่ 24 สัปดาห์พบการเกิดซ้ำของแผลในกระเพาะอาหารจากการใช้ NSAID อยู่ที่ร้อยละ 5.5 ในกลุ่ม Lansoprazole 15 มก. และร้อยละ 3.3 ใน Vonoprazan 10 มก.¹⁴ ดังนั้น ในผู้ป่วยที่เกิดแผลจากยาในกลุ่ม NSAIDs ที่ยังจำเป็นต้องใช้แอสไพริน หรือ NSAIDs ต่อในระยะยาว โดย Vonoprazan ขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัม สามารถป้องกันการเกิดซ้ำของแผลได้ไม่ด้อยกว่า Lansoprazole ขนาด 15 มก. คือ ร้อยละ 0.5 กับร้อยละ 2.8^{14,15} แต่หากคิดจากอัตราการกลับเป็นซ้ำของการมีเลือดออก (bleeding) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

- การกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร (H. pylori eradication)

อีกบทบาทหนึ่งที่สำคัญของ Vonoprazan ได้แก่ การใช้เป็นยาร่วมการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรีย Helicobacter pylori (H. pylori) ซึ่งในปัจจุบันการใช้สูตรยา Triple therapy ซึ่งมี Clarithromycin ร่วมกับ Amoxicillin และ PPIs อีกหนึ่งชนิดมีปัญหาในการเกิดเชื้อดื้อยาซึ่งส่งผลให้อัตราความสำเร็จในการกำจัดเชื้อน้อยกว่าร้อยละ 80.0¹⁶ ในปัจจุบันจึงไม่ถือว่า Triple therapy เป็นสูตรยาที่แนะนำให้ใช้เป็น Empiric therapy

โดยปัญหาที่สำคัญที่เกิดขึ้นในการกำจัด H. pylori

คือ ความสามารถในการทนต่อยาของเชื้อ ซึ่งโดยปกติ *H. pylori* สามารถเจริญเติบโตได้ที่ pH ระหว่าง 4-8 และโดยเฉพาะในช่วง pH ระหว่าง 6-8 *H. pylori* จะมีการแบ่งตัวซึ่งช่วงเวลานี้ ยา Clarithromycin และ Amoxicillin มีฤทธิ์ต้านการเจริญเติบโตของเชื้อได้ดีที่สุด จากหลักการนี้ทำให้หากใช้ยาที่มีฤทธิ์เพิ่ม pH ของกระเพาะอาหารได้ดีมากในสูตรยารักษาการติดเชื้อ *H. pylori* ร่วมกับ Clarithromycin และ Amoxicillin มีอัตราความสำเร็จในการกำจัดเชื้อสูงมากยิ่งขึ้นอย่างชัดเจน ในการรักษาที่ใช้ Vonoprazan-amoxicillin-clarithromycin triple regimen พบว่า Eradication rate อยู่ที่ร้อยละ 92.6 ส่วนใน Lansoprazole-based triple regimen พบว่า Eradication rate อยู่ที่ร้อยละ 75.9¹⁶ แม้ในที่มีการดื้อยา Clarithromycin พบว่า Eradication rate ร้อยละ 82.0 เทียบกับร้อยละ 40.0, $p < 0.01$ ส่วนในกลุ่ม CYP2C19 EM พบว่า Eradication rate ร้อยละ 92.9 เทียบกับร้อยละ 75.0, $p < 0.01$ ¹⁶ ส่วนในคนไข้ที่แพ้ยา Penicillin การใช้ Clarithromycin-metronidazole-vonoprazan มีประสิทธิภาพเหนือกว่าการใช้ Clarithromycin-metronidazole-PPI regimen โดย Eradication rate อยู่ที่ร้อยละ 92.9 vs 54.6, $p < 0.01$ ¹⁷ ดังนั้นในภูมิภาคที่มีอัตราของ Clarithromycin resistance มากกว่า 15% ควรหลีกเลี่ยงการใช้ Amoxicillin-Clarithromycin-PPI triple therapy เป็น First-line treatment¹⁸

ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ล้มเหลวต่อการรักษาด้วย first-line treatment การใช้ vonoprazan, amoxicillin และ metronidazole เป็น second-line therapy พบว่ามีอัตราการหายประมาณร้อยละ 98.0¹⁶ ในแง่การตรวจ urea breath test (UBT) ควรหยุดยา vonoprazan อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนทำการตรวจเนื่องจากยาอาจไปลด urease activity ได้

ข้อห้ามในการใช้ยา (Contraindication) มีประวัติแพ้ส่วนประกอบของยาและผู้ป่วยที่กำลังได้รับ atazanavir หรือ rilpivirine hydrochloride

ความปลอดภัย (Safety) จากการศึกษายังไม่มีรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงในระหว่างการรักษาด้วย vonoprazan การศึกษาใน phase 3 พบว่าการใช้ vonoprazan มีความปลอดภัยไม่ต่างจาก lansoprazole หลัง

จากรับประทานยาติดต่อกันเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ โดยผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยได้แก่ ท้องเสีย คออักเสบ ปวดแน่นท้อง ปวดศีรษะ เป็นต้น แต่ความรุนแรง ส่วนในด้านของค่าการทำงานของตับยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงจากการใช้ยา มีรายงานพบว่าระดับฮอร์โมน gastrin เพิ่มขึ้นหลังจากการใช้ vonoprazan แม้ว่าผู้ป่วยจะหยุดยาไปแล้ว อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีรายงานผลข้างเคียงหรือการเกิดเนื้องอกของต่อมไร้ท่อ (endocrine cell tumor) ในผู้ป่วยดังกล่าว ส่วนผลข้างเคียงอื่นๆ ที่มีโอกาสเกิดขึ้นได้จากการยับยั้งการหลั่งกรดเป็นระยะเวลานาน เช่น small intestinal bacterial overgrowth, malabsorption ของ calcium, magnesium และ vitamin B12 ยังไม่มีรายงานในกลุ่มผู้ใช้ vonoprazan เนื่องจากยังเป็นยาใหม่และการศึกษาเกี่ยวกับผลข้างเคียงดังกล่าวยังไม่มาก Vonoprazan เป็นยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม potassium-competitive acid blockers (P-CAB) ที่สามารถแก้ไขข้อจำกัดของ PPIs ในปัจจุบัน โดยเป็นยาที่ออกฤทธิ์รวดเร็ว ยาวนาน มีความเสถียรในภาวะที่เป็นกรด การเผาผลาญยาผ่าน CYP3A4 เป็นหลักทำให้ระดับยาใกล้เคียงกันในแต่ละคน โดยมีประสิทธิภาพสูงในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรดในกระเพาะอาหาร (acid related disease: ARD) รวมทั้งยังใช้ป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารจาก NSAIDs และ COX-2 inhibitors เช่นกัน ซึ่งมีข้อมูลการศึกษานานถึง 2 ปี รวมทั้งการใช้ vonoprazan ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดโดยเฉพาะอย่างยิ่งกับ clopidogrel ซึ่งต้องถูกเมแทบอลิซึมให้มีฤทธิ์ด้วย CYP2C19 ไม่น่าจะเป็นปัญหาหากใช้ร่วมกับ vonoprazan รวมทั้งยังน่าจะมีบทบาทสำคัญมากในการใช้เป็นส่วนหนึ่งของการกำจัด *H. pylori* สำหรับข้อบ่งใช้อื่นๆ ที่ยังไม่มีการศึกษาสนับสนุน ได้แก่ การใช้ในผู้ป่วย GERD ที่ต้องใช้ยาแบบ on demand การใช้ยาใน dyspepsia การใช้ยาในผู้ป่วย upper gastrointestinal bleeding และผู้ป่วย stress-induced ulcer อย่างไรก็ตามผลการรักษาและผลข้างเคียงในระยะยาวยังจำเป็นต้องมีการศึกษาและติดตามอย่างใกล้ชิดต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Echizen H. The first-in-class potassium-competitive acid blocker, vonoprazan fumarate: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55:409-18.
2. Scarpignato C, Hunt RH. Editorial: towards extended acid suppression-the search continues. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1027-9.
3. Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, Okamoto H, Hibberd M, Jenkins R, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:636-48.
4. Hunt RH, Scarpignato C. Potent acid suppression with PPIs and P-CABs: what's new?. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018;16:570-90.
5. Maradey-Romero C, Fass R. New and future drug development for gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:6-16.
6. Oshima T, Arai E, Taki M, Kondo T, Tomita T, Fukui H, et al. Randomised clinical trial: vonoprazan versus lansoprazole for the initial relief of heartburn in patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:140-6.
7. Kinoshita Y, Sakurai Y, Shiino M, Kudou K, Nishimura A, Miyagi T, et al. Evaluation of the efficacy and safety of vonoprazan in patients with nonerosive gastroesophageal reflux disease: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2016;81:82:1-7
8. Niikura R, Yamada A, Hirata Y, Hayakawa Y, Takahashi A, Shinozaki T, et al. Efficacy of vonoprazan for gastroesophageal reflux symptoms in patients with proton pump inhibitor-resistant non-erosive reflux disease. *Intern Med* 2018; 57:2443-50 .
9. Yaghoobi M, Padol S, Yuan Y, Hunt RH. Impact of oesophagitis classification in evaluating healing of erosive oesophagitis after therapy with proton pump inhibitors: a pooled analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:583-90.
10. Ashida K, Sakurai Y, Hori T, Kudou K, Nishimura A, Hiramatsu N, et al. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:240-51.
11. Miwa H, Uedo N, Watari J, Mori Y, Sakurai Y, Takanami Y, et al. Randomised clinical trial: efficacy and safety of vonoprazan vs. lansoprazole in patients with gastric or duodenal ulcers - results from two phase 3, non-inferiority randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:240-52.
12. Tsuchiya I, Kato Y, Tanida E, Masui Y, Kato S, Nakajima A, et al. Effect of vonoprazan on the treatment of artificial gastric ulcers after endoscopic submucosal dissection: prospective randomized controlled trial. *Dig Endosc* 2017;29:576-83.
13. Yang M, He M, Zhao M, Zou B, Liu J, Luo LM, et al. Proton pump inhibitors for preventing non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal toxicity: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2017;3:973-80.
14. Mizokami Y, Oda K, Funao N, Nishimura A, Soen S, Kawai T, et al. Vonoprazan prevents ulcer recurrence during long-term NSAID therapy: randomised, lansoprazole-controlled non-inferiority and single-blind extension study. *Gut* 2018;67: 1042-51.
15. Kawai T, Oda K, Funao N, Nishimura A, Matsumoto Y, Mizokami Y, Ashida K, Sugano K. Vonoprazan prevents low-dose aspirin-associated ulcer recurrence: randomised phase 3 study. *Gut* 2018;67:1033-41.
16. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016;65:1439-46.
17. Ono S, Kato M, Nakagawa S, Mabe K, Sakamoto N. Vonoprazan improves the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy with a regimen consisting of clarithromycin and metronidazole in patients allergic to penicillin. *Helicobacter* 2017;22(3): e12374.
18. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/florence consensus report. *Gut* 2017;66:6-30.