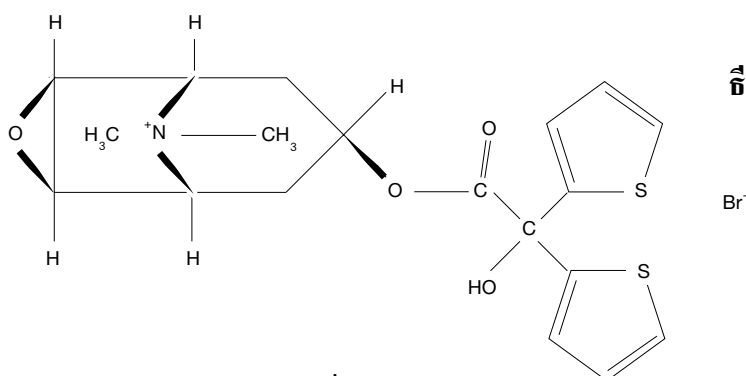


ยานำรู้

Tiotropium



ธีรศักดิ์ เทษวราดล ภ.บ.*

Br⁻

รูปที่ 1 สูตรโครงสร้าง

ชื่อสามัญ

Tiotropium bromide

ประเภทของยา

Quaternary ammonium class anticholinergic bronchodilator

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Muscarinic receptors ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบของทางเดินหายใจ ประกอบด้วย 3 subtypes ดังต่อไปนี้

➢ M₁ receptor ทำให้เกิดการส่งสัญญาณประสาท cholinergic neurotransmitter ผ่าน parasympathetic ganglia

➢ M₂ receptor ซึ่งอยู่บริเวณปลายประสาท cholinergic และทำให้การหลั่งสาร acetylcholine ลดลง (negative feedback modulation) การยับยั้งตัวรับชนิดนี้จะส่งผลให้เพิ่มการหลั่ง acetylcholine และหลอดลมบีบตัว

➢ M₃ receptor พบบริเวณกล้ามเนื้อเรียบของหลอดลม และ mucous membrane ส่งผลให้เกิดการบีบตัวของกล้ามเนื้อเรียบและหลั่ง mucous secretion เมื่อถูกกระตุ้นด้วย acetylcholine

Tiotropium เป็น antimuscarinic agent โดยจับกับ muscarinic receptor ทั้ง 3 subtype แต่ยาจะจับอยู่กับ M₁ และ M₃ ได้นานกว่า M₂ มาก จึงส่งผลให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดลมเกิดการคลายตัว จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า tiotropium จับกับ M₁ และ M₃ ได้นานกว่า ipratropium ประมาณ 100 เท่า เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ยาออกฤทธิ์อยู่ได้นาน สามารถใช้เพียงวันละ 1 ครั้ง

เภสัชจลนศาสตร์

ยา tiotropium เป็นยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะที่ พบว่าปริมาณยาที่ลงสู่ปอดมีประมาณร้อยละ 20 ของขนาดยาที่ให้โดยการสูดพ่น และพบปริมาณยาในเลือดน้อยจนตรวจวัดได้ค่อนข้างยาก ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่น่าสนใจมีดังต่อไปนี้

* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

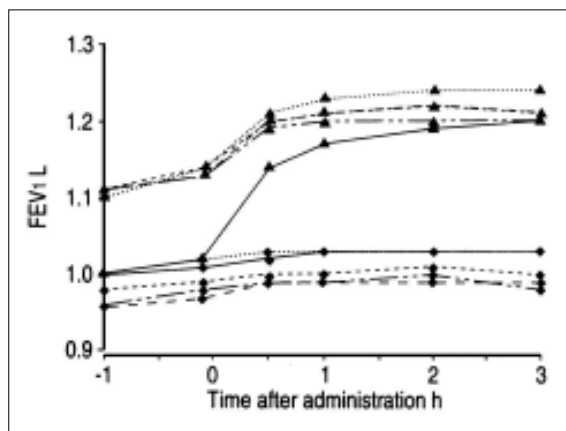
การดูดซึม จากสูตรโครงสร้างของยา tiotropium เป็นสารที่ละลายน้ำได้น้อย เมื่อให้โดยการสูดพ่นในรูปของผงยาแห้ง จะมีค่าชีวประสิทธิผล (absolute bioavailability) เพียงประมาณร้อยละ 19.5 พบความเข้มข้นสูงสุดในเลือด (C_{max}) ภายในเวลา 5 นาที และระดับของยาจะลดลงอย่างรวดเร็วภายในเวลา 1 ชั่วโมง ยาจะถึงระดับคงที่ (steady state) ในระยะเวลาประมาณ 2-3 สัปดาห์ และไม่พบว่ามีอาการสะสมยาเพิ่มขึ้น มีข้อมูลแสดงว่าระดับยาสูงสุดในเลือดที่ steady state เท่ากับ 16.2 และ 19.0 $\mu\text{g/L}$ หลังจากให้ยาขนาด 18 μg วันละ 1 ครั้งในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) เป็นเวลานาน 50 และ 92 วัน ตามลำดับ และระดับยาต่ำสุดในเลือดเท่ากับ 4.2 และ 4.3 $\mu\text{g/L}$ ที่เวลาเดียวกัน

การกระจายของยา ยาจับกับโปรตีนในพลาสมา ร้อยละ 72 ปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 30 L/kg จากการทดลองในหนู พบว่ายานี้ไม่สามารถผ่าน blood brain barrier ได้

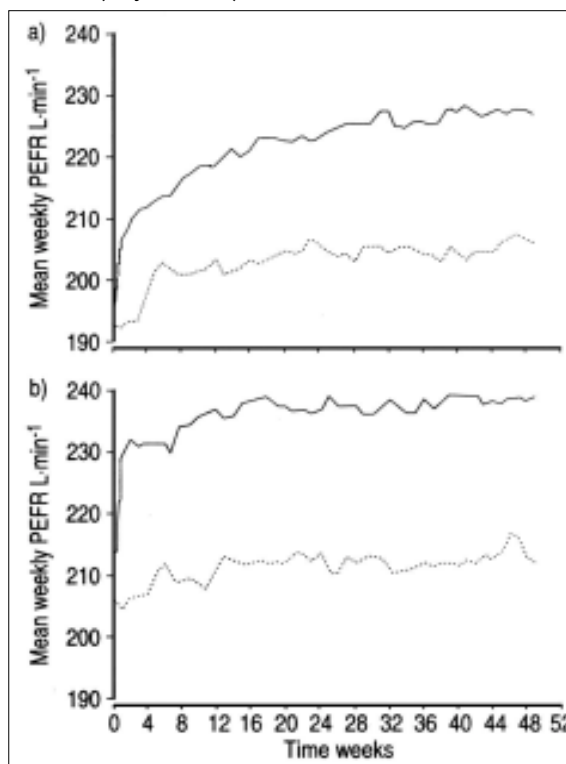
การขับถ่าย ประมาณร้อยละ 7 ของขนาดยาที่ให้โดยการสูดพ่น ถูกขับถ่ายทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง ยาที่เหลือส่วนใหญ่ติดอยู่บริเวณทางเดินอาหารและไม่ถูกดูดซึม จะถูกขับถ่ายออกทางอุจจาระในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อให้ยาจนถึงระดับคงที่ จะมีค่าครึ่งชีวิตของเท่ากับ 5-6 วัน

ประสิทธิภาพในการรักษา

มีการศึกษาผลของยา tiotropium ที่มีต่อสมรรถภาพการทำงานของปอดเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยให้ยาขนาด 18 μg วันละ 1 ครั้งในผู้ป่วยโรค COPD เป็นเวลา 1 ปี พบว่าค่า forced expiratory volume ใน 1 วินาที (FEV_1) ค่า forced vital capacity (FVC) และค่า peak expiratory flow rate (PEFR) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 1 และรูปที่ 2) อาการหอบเหนื่อยซึ่งวัดจากค่า transition dyspnea index ดีขึ้น จำนวนครั้งของการเกิดอาการกำเริบของโรคลดลง และยืดเวลาของการเกิดอาการกำเริบครั้งแรกของโรคออกไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก



รูปที่ 1 ผลของยา tiotropium (▲) เปรียบเทียบกับยาหลอก (◆) ในวันที่ 1 (—) วันที่ 8 (.....) วันที่ 92 (----) วันที่ 176 (— — —) และวันที่ 344 (— — — — —) โดยการศึกษาใช้ระยะเวลา 1 ปี (1-year trial)

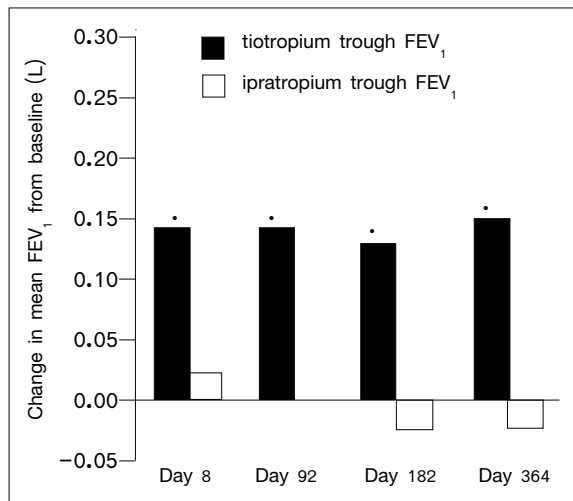


รูปที่ 2 ผลของยา tiotropium (—) ที่มีต่อ peak expiratory flowrate (PEFR) เปรียบเทียบกับยาหลอก (.....) ภาพ (a) วัดในช่วงเช้า ภาพ (b) วัดในช่วงเย็น

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา tiotropium กับ ยา ipratropium พบว่า tiotropium มีประสิทธิภาพดีกว่า ipratropium เมื่อให้ยาไปเป็นระยะเวลานาน (รูปที่ 3)

ข้อบ่งใช้ของยา

ใช้รักษาแบบ maintenance ในผู้ป่วย COPD โดยบรรเทาอาการหอบเหนื่อย และป้องกันอาการกำเริบของโรคได้



รูปที่ 3 การเปรียบเทียบผลของยาที่มีต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า FEV₁ ภายหลังการรักษาด้วยยา tiotropium 18 microgram วันละครั้ง โดยใช้ HandiHaler และ ipratropium 40 microgram วันละ 4 ครั้ง โดยใช้ metered-dose inhaler เป็นเวลา 1 ปี

ขนาดและวิธีใช้

รูปแบบของยาเป็นแคปซูลบรรจุผงยาสำหรับสูดพ่น 1 แคปซูลประกอบด้วยตัวยาสาคัญคือ tiotropium bromide 22.5 µg เทียบเท่ากับยา tiotropium 18 µg ใช้ครั้งละ 1 แคปซูล วันละครั้ง ในเวลาเดิมทุกวัน (เวลาที่สูดพ่นยาไม่มีผลต่อประสิทธิภาพของยา) อุปกรณ์ที่ใช้สูดเป็นอุปกรณ์เฉพาะที่เรียกว่า HandiHaler

ซึ่งมีวิธีใช้ดังนี้

1. เปิดฝาครอบเครื่อง เปิด mouthpiece
2. แกะแคปซูลยาออกจากแผง(นำออกมาเมื่อต้องการสูดยาเท่านั้น) วางแคปซูลลงในช่องตรงกลาง โดยใส่ข้างใดของแคปซูลวางลงไปก็ได้
3. ปิด mouthpiece ให้แน่นจนกระทั่งได้ยินเสียงคลิก
4. ถือเครื่องให้ mouthpiece ตั้งขึ้น กดที่ปุ่ม 1 ครั้ง แล้วปล่อย การทำเช่นนี้จะเป็นการเจาะรูที่แคปซูลเพื่อให้ผงยาออกมาเมื่อมีการสูดลมหายใจ
5. ผู้ป่วยหายใจออกให้มากที่สุด ห้าม เป่าลมหายใจเข้าไปใน mouthpiece เด็ดขาด
6. อม mouthpiece โดยให้ริมฝีปากแนบกับเครื่องมากที่สุด เหยงหน้าขึ้นเล็กน้อย หายใจเข้าช้า ๆ และลึก ๆ โดยให้มีความเร็วเพียงพอที่จะได้ยินเสียงแคปซูลสั่นอยู่ในเครื่อง สูดลมหายใจเข้าจนเต็มปอด กลั้นหายใจให้นานที่สุดเท่าที่จะทำได้ ขณะเดียวกันก็นำเครื่องออกจากปาก และหายใจได้ตามปกติ
7. ทำซ้ำขั้นตอนที่ 5 และ 6 เพื่อให้ผงยาหมดจากแคปซูล
8. เปิด mouthpiece อีกครั้งหนึ่ง เพื่อนำแคปซูลเปล่าออกจากเครื่อง ปิด mouthpiece และฝาเครื่อง
9. ควรทำความสะอาดเครื่องเดือนละ 1 ครั้ง โดยใช้น้ำอุ่น ต้องทำให้แห้งก่อนใช้ทุกครั้งโดยใช้กระดาษซับน้ำ และปล่อยให้แห้งในอากาศ ซึ่งจะใช้เวลาประมาณ 24 ชั่วโมง ดังนั้นจึงควรทำความสะอาดหลังใช้งานทันที เพื่อให้แห้งทันการใช้ครั้งต่อไป สำหรับ mouthpiece สามารถทำความสะอาด โดยการเช็ดด้วยผ้าหรือกระดาษทิชชูหมาด ๆ (ห้ามใช้ผ้าเปียกชุ่ม) เมื่อต้องการได้ตลอดเวลา
10. ไม่ควรนำแคปซูลออกจากแผง หรือเก็บไว้ในตัวเครื่องเป็นเวลานาน เพื่อป้องกันยาสัมผัสความร้อนและแสงแดด

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ปากแห้ง	ร้อยละ 14
(มักจะลดลงเมื่อใช้ยาติดต่อกันระยะหนึ่ง)	
ท้องผูก	ร้อยละ 1-10
แสบคอ	ร้อยละ 1-10
ใจสั่น	ร้อยละ 0.1-1
ปัสสาวะลำบากและปัสสาวะขัด	ร้อยละ 0.1-1
Angio-oedema	ร้อยละ 0.1-1

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ atropine หรืออนุพันธ์ของ atropine เช่น ipratropium, oxitropium และส่วนประกอบอื่น ๆ ในตำรับ

ข้อควรระวัง

1. ไม่ควรใช้ยานี้รักษากรณีที่เกิดอาการอย่างเฉียบพลัน
2. ควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยโรคต่อหิโนชนิดมุ่มแคบ ต่อมลูกหมากโต และท่อปัสสาวะอุดตัน
3. ไม่ควรใช้ยาเกินกว่าวันละ 1 ครั้ง
4. ไม่ควรใช้ยาในสตรีมีครรภ์หรือให้นมบุตร

อันตรกิริยากับยาอื่น

ไม่ควรใช้ร่วมกับ anticholinergic drug ตัวอื่น

บรรณานุกรม

1. Hvizdos KM, Goa KL. Tiotropium bromide. Drugs 2002;62:1195-1203.
2. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San Pedro G, ZuWallack RL, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2002;19:217-24.
3. Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst APM. Improved health outcomes in patients with COPD during 1-year treatment with tiotropium. Eur Respir J 2002;19:200-16.
4. Chodosh S, Flanders JS, Kesten S, Serby CW, Hochrainer D, Witek TJ, Jr. Effective delivery of particles with the HandiHaler drypowder inhalation system over a range of chronic obstructive pulmonary disease severity. J Aerosol Med 2001;14:309-15.