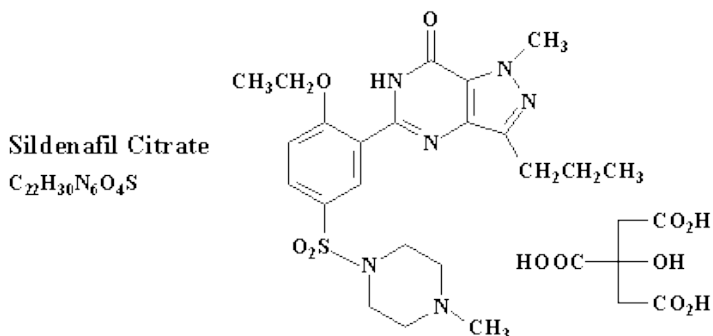


ยานำรู้

Sildenafil Citrate 20 mg for Pulmonary Arterial Hypertension

ฉันทพร อิ่มบำรุง ภ.ม.*



ชื่อสามัญทางยา (Generic name)

Sildenafil citrate 20 mg

ชื่อการค้า (Trade name)

Revatio®

รูปแบบของยา (Dosage form)

Film-coated tablets

ประเภทของยา (Pharmacologic Category)

Other vasodilators (Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor)

ข้อบ่งใช้ (Use)

ใช้ในการรักษาความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดแดงปอด (pulmonary artery hypertension, PAH)

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of Action)

Sildenafil เป็นตัวยับยั้งที่มีฤทธิ์แรงและเฉพาะเจาะจงต่อเอ็นไซม์ cyclic guanosine monophosphate (cGMP) specific phosphodiesterase type 5 (PDE5) ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่ย่อยสลาย cGMP นอกจากจะพบที่ corpus cavernosum ขององคชาตแล้ว ยังพบ PDE5 ในหลอดเลือดปอด ดังนั้น Sildenafil จึงเพิ่ม cGMP ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดคลายตัว ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงในหลอดเลือด

* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

แดงปอด ผลนี้ทำให้หลอดเลือดฝอยย่อยที่ปอด (Vascular bed) ขยายตัว และมีผลขยายหลอดเลือดในระบบไหลเวียนโลหิตทั่วร่างกายน้อยกว่า

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

การดูดซึม (Absorption)

ยาถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วหลังรับประทาน ขณะท้องว่าง ได้ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา ภายใน 30-120 นาที (ค่ามัธยฐาน 60 นาที) ค่าชีวสมมูลร้อยละ 41 (25-63) AUC และความเข้มข้นสูงสุด เพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับขนาดยาระหว่าง 20-40 มิลลิกรัม พบว่าเมื่อรับประทานขนาด 80 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ระดับยาในพลาสมาจะสูงกว่าสัดส่วนการเพิ่มขึ้นตามขนาดยา

เมื่อรับประทานยา Sildenafil พร้อมอาหาร อัตราการดูดซึมจะลดลงเมื่ออาหารมีไขมันสูง เวลาที่ระดับยาขึ้นสูงสุดจะนานขึ้นโดยเฉลี่ย 60 นาที และความเข้มข้นสูงสุด จะลดลงเฉลี่ยร้อยละ 29 อย่างไรก็ตาม ไม่มีผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญต่อ ปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย (AUC ลดลงร้อยละ 11)

การกระจายยา (Distribution)

ปริมาตรการกระจายยาที่ภาวะระดับยาคงที่ของ Sildenafil เท่ากับ 105 ลิตร แสดงว่ายามีการกระจายตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อ หลังรับประทานขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นสูงสุดของ Sildenafil ในพลาสมาที่ระดับยาคงที่ 113 นาโนกรัม/มล.

Sildenafil และเมตาบอไลต์สำคัญที่อยู่ในกระแสโลหิตคือ N-desmethyl metabolite จะจับกับพลาสมาโปรตีนประมาณร้อยละ 96 การจับกับพลาสมาโปรตีนไม่ขึ้นกับความเข้มข้นทั้งหมดของยาในพลาสมา ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับ

Sildenafil พบว่าน้อยกว่าร้อยละ 0.0002 (เฉลี่ย 188 นาโนกรัม) ของขนาดยาที่ให้ อาจปรากฏในน้ำอสุจิที่หลังออกมา หลังจากรับประทานยาไปแล้ว 90 นาที

การเปลี่ยนแปลงยา (Biotransformation or metabolism)

Sildenafil ถูกกำจัดโดยเอ็นไซม์ของเซลล์ตับ (microsomal isoenzyme) CYP3A4 เป็นส่วนใหญ่ และ CYP2C9 เป็นส่วนน้อย เมตาบอไลต์ส่วนใหญ่ที่อยู่ในกระแสโลหิตเกิดจาก N-demethylation ของ Sildenafil เมตาบอไลต์นี้มีฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อ PDE คล้ายกับ Sildenafil และฤทธิ์ในหลอดทดลองต่อ PDE5 ประมาณร้อยละ 50 ของ Sildenafil

การกำจัดยาออกจากร่างกาย (Elimination)

ค่า total body clearance ของ Sildenafil เท่ากับ 41 ลิตร/ชั่วโมง ทำให้มีค่าครึ่งชีวิตในช่วงสุดท้าย 3-5 ชั่วโมง หลังรับประทานหรือให้ยาทางหลอดเลือดดำ ยาจะถูกขับออกในรูปของเมตาบอไลต์ทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่ (ประมาณร้อยละ 80 ของขนาดยาที่รับประทาน) และส่วนน้อยทางปัสสาวะ (ประมาณร้อยละ 13 ของขนาดยาที่รับประทาน)

ขนาดยา (Dose)

ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ 20 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับ ไตและผู้สูงอายุ (Dosing adjustment in hepatic renal impairment and elderly)

ผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับและไตชนิดอ่อนถึงปานกลาง ไม่ต้องปรับขนาดยา

วิธีบริหารยา (Drug administration)

ควรรับประทานยาแต่ละเม็ดให้ห่างกันประมาณ 6 ถึง 8 ชั่วโมง (อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา)

ข้อห้ามใช้ (Contraindications)

ผู้ป่วยที่มีภาวะแพ้ หรือมีภูมิไวเกินต่อสารออกฤทธิ์หรือส่วนประกอบอื่นๆ ของตำรับยา

ข้อควรระวัง (Warnings/ Precautions)

ระวังการใช้ในผู้ป่วยต่อไปนี้

- ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตขณะพักต่ำ (< 90/50 mmHg)
- ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำ
- ผู้ป่วยที่มีการไหลของโลหิตออกจากหัวใจห้องล่างซ้ายอุดตันอย่างรุนแรง หรือระบบอัตโนมัติทำงานผิดปกติ
- ผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดดำของปอดอุดตัน (pulmonary veno occlusive disease : PVOD) หากเกิดปอดบวมน้ำเมื่อให้ยานี้ให้คำนึงถึงว่าอาจเกิดจาก PVOD
- ผู้ป่วยที่กลัมนเนื้อหัวใจตาย โรคหลอดเลือดสมอง หัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะที่คุกคามชีวิตในระยะ 6 เดือนที่ผ่านมา
- ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี ทำให้เกิด unstable angina
- ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง (ความดันโลหิตสูงกว่า 170/110)
- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย bosentan
- ผู้ป่วยที่มีโรคเลือดออกง่ายผิดปกติหรือมีแผลในกระเพาะอาหาร
- ผู้ป่วยที่ทราบว่าเป็นโรคที่มีจอตาสีเข้ม

จากการถ่ายทอดทางพันธุกรรม เช่น retinitis pigmentosa

- ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางกายวิภาคขององคชาต เช่น งอ (angulation), cavernosal fibrosis หรือ Peyronie's disease หรือผู้ป่วยที่มีสภาวะซึ่งอาจมีแนวโน้มจะเกิดองคชาตแข็งตัวค้าง เช่น โรคเลือด sickle cell anemia, multiple myeloma หรือ มะเร็งเม็ดเลือดขาว

มีรายงานเหตุการณ์ร้ายแรงต่อหัวใจและหลอดเลือดภายหลังยารวจำหน่ายในผู้ที่ใช้ยา Sildenafil เพื่อรักษาอาการหย่อนสมรรถภาพทางเพศ (temporal association) ได้แก่ กลัมนเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) การเสียชีวิตจากหัวใจวายเฉียบพลัน (sudden cardiac death) หัวใจห้องล่างเต้นไม่เป็นจังหวะ (ventricular arrhythmia) และสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack) ซึ่งส่วนใหญ่ของผู้ป่วยเหล่านี้แต่ไม่ใช่ทั้งหมดมีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจอยู่ก่อนแล้ว

อาการข้างเคียง (Adverse reactions)

ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานบ่อยที่สุด (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10) ที่พบใน Revatio combined data set เปรียบเทียบกับยาหลอกคือ ปวดศีรษะ หน้าแดง ท้องอืด อาหารไม่ย่อย ท้องเสีย และปวดแขนขา

อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา (Drug Interactions)

- ไม่แนะนำให้ใช้ Sildenafil ร่วมกับยาที่เป็นตัวยับยั้ง CYP 3A4 ที่มีฤทธิ์แรงกว่า (เช่น Ketoconazole, Itraconazole, Ritonavir)

- อาจต้องปรับขนาดยา Sildenafil เมื่อให้ร่วมกับ Bosentan หรือยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP 3A4 อื่นๆ

- ห้ามใช้ยานี้ร่วมกับ Nitric oxide donors หรือ Nitrates ทุกรูปแบบ

- ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม Protease inhibitors (เป็นยาที่ยับยั้ง CYP 3A4 อย่างแรง) เนื่องจากจะทำให้ระดับความเข้มข้นในซีรัมของ Sildenafil เพิ่มขึ้นอย่างมาก

- ผู้ป่วยบางรายที่รับประทานยาในกลุ่ม alpha-blockers เพื่อบำบัดภาวะความดันโลหิตสูง หรือภาวะต่อมลูกหมากโต อาจมีอาการมึนงงหรือเวียนศีรษะ ซึ่งอาจเกิดจากความดันโลหิตต่ำในขณะนั่งลง หรือยืนขึ้นอย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการเหล่านี้ในระหว่างรับประทานยา Sildenafil ร่วมกับยาในกลุ่ม alpha-blockers

วิธีเก็บรักษา และความคงตัวของยา (Storage and Stability)

เก็บที่อุณหภูมิ 25 °C (15 °C -30°C) ในที่แห้ง

อายุของยา (Shelf-life)

3 ปี

การศึกษาทางคลินิก (Clinical trial)

1. Gallie N. และคณะ ทำการศึกษาแบบ double-blind, placebo-controlled ในผู้ป่วย 278 ราย ที่เป็นความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดแดงปอดชนิดปฐมภูมิ ความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดแดงปอดที่สัมพันธ์กับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดแดงปอดหลังจากผ่าตัดแก้ไขหัวใจพิการแต่กำเนิด ผู้ป่วยจะได้

รับการสุ่มให้ได้รับการรักษาหนึ่งแบบจากสี่แบบ คือ ยาหลอก หรือ Sildenafil 20 มิลลิกรัมหรือ Sildenafil 40 มิลลิกรัมหรือ Sildenafil 80 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์

Primary end point คือ การเปลี่ยนแปลงค่าพื้นฐานของระยะทางในการเดิน 6 นาที ที่ สัปดาห์ที่ 12 พบว่าระยะทางในการเดิน 6 นาที เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้ง 3 กลุ่มที่ได้รับ Sildenafil เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก คือ 45 เมตร, 46 เมตร, และ 50 เมตร สำหรับ Sildenafil ขนาด 20 มิลลิกรัม 40 มิลลิกรัม และ 80 มิลลิกรัม ตามลำดับ ($p<0.0001$)

ผู้ป่วยที่ได้รับ Sildenafil ทุกขนาดมีค่าเฉลี่ยความดันโลหิตในหลอดเลือดแดงปอด (mean pulmonary-artery pressure, PAP) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก คือ -2.7 mmHg ($p=0.04$), -3.0 mmHg ($p=0.01$), และ -5.1 mmHg ($p=0.001$) สำหรับ Sildenafil ขนาด 20 มิลลิกรัม 40 มิลลิกรัม และ 80 มิลลิกรัม ตามลำดับ ร้อยละ 28 ($p=0.003$), 36 ($p<0.001$) และ 42 ($p<0.001$) ของผู้ป่วยที่ได้รับ Sildenafil ขนาด 20 มิลลิกรัม 40 มิลลิกรัม และ 80 มิลลิกรัม เมื่อเทียบกับยาหลอก แสดงให้เห็นการดีขึ้นอย่างน้อยหนึ่งระดับของ WHO functional class และพบการดีขึ้นของตัวบ่งชี้ทางคุณภาพชีวิต โดยเฉพาะในเรื่องการทำงานด้านกายภาพ (physical function domains) และมีแนวโน้มที่ดีเมื่อประเมินด้วย Borg dyspnea score

Incidence of clinical worsening หรืออุบัติการณ์ของเหตุการณ์ที่เลวลงทางคลินิก โดยเฉพาะอย่างยิ่งการต้องนอนโรงพยาบาลเนื่องจากความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดแดงปอด) แสดงให้เห็นว่า มีแนวโน้มที่ดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ Sildenafil ใน

การรักษา ($p=0.02$)

2. Pepke-Zaba J. และคณะ ทำการศึกษาแบบ double-blind, placebo-controlled ในผู้ป่วย 278 ราย ที่ได้รับ Sildenafil 20 มิลลิกรัม หรือ Sildenafil 40 มิลลิกรัม หรือ Sildenafil 80 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง โดยใช้แบบสอบถาม Medical Outcomes Study 36-item short form (SF-36) และ EuroQoL 5D (EQ-5D) ในการประเมิน Health-related quality of life (HRQoL) หลังจากสัปดาห์ที่ 12 และ 24 ของการรักษา

ผลการศึกษาพบว่า ที่สัปดาห์ที่ 12 ของการรักษาผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Sildenafil มี exercise capacity ที่ดีขึ้น ($p<0.001$) เมื่อประเมินที่สัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา โดยใช้ SF-36 พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ physical functioning ($p<0.001$), general health ($p<0.001$) และ vitality ($p<0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เช่นเดียวกับเมื่อประเมินโดยใช้ EQ-5D พบว่า health status ($p<0.01$) และ utility index ($p<0.01$) มีการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งผลนี้ยังคงอยู่ถึงสัปดาห์ที่ 24 ของการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Sildenafil Citrate. [Internet] 2012 [cited 2012 Nov 11]. Available from: <http://www.drugs.com/monograph/sildenafil-citrate.html>
2. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2555. [Internet] 2012 [cited 2012 Nov 11]. Available from: http://www.nlem.in.th/sites/default/files/ratchakittha_1-55.pdf
3. Gallie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2005; 353: 2148-57.
4. Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, Brown M C.J. Sildenafil Improves Health-Related Quality of Life in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Chest 2008; 133: 183-9.