

ยานำรู้

Donepezil HCl

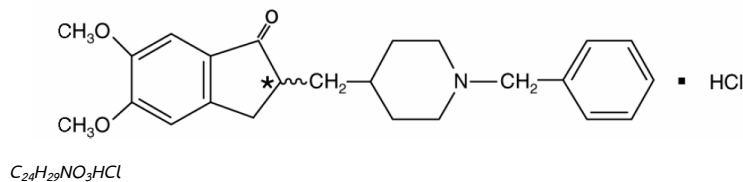
ฉันทริกา สันนเกียรติเจริญ ภบ.*

Jantarika Sanankiatcharoen, B.Pharm.*

*โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

*Prapokklao Hospital

สูตรโครงสร้าง



ชื่อสามัญ: Donepezil HCl 10 mg orodispersible tablet

ชื่อการค้า: Aricept Evess® 10 mg

รูปแบบของยา: Orodispersible tablet : ยาเม็ดชนิดแตกตัวและละลายในปาก

วิธีการรับประทานยา: วางเม็ดยบบนลิ้นให้เม็ดยาแตกตัวและละลาย แล้วดื่มน้ำตาม

กลไกการออกฤทธิ์: โรคอัลไซเมอร์เกิดจากการที่เซลล์ประสาทสมองมีสารสื่อประสาทที่เรียกว่า acetylcholine ลดลง ทำให้ความจำบกพร่อง ยา Donepezil ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase ซึ่งมีหน้าที่ทำลาย acetylcholine ด้วยปฏิกิริยา hydrolysis จึงทำให้ปริมาณ acetylcholine ในเซลล์ประสาทสมองเพิ่มขึ้น

เภสัชจลนศาสตร์:

- การดูดซึม (Absorption): ยาถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว

- การกระจายยา (Distribution): ปริมาตรการกระจายยาอยู่ระหว่าง 12-16 ลิตร/กก.

- การจับกับโปรตีน (Protein binding): ยาจับกับโปรตีน ร้อยละ 96 โดยส่วนใหญ่จับกับ

albumin (ร้อยละ 75) และ α_1 -acid glycoprotein (ร้อยละ 21)

- การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism): ยาเปลี่ยนแปลงผ่าน CYP2D6 และ CYP3A4 โดยกระบวนการ glucuronidation

- ค่าชีวประสิทธิผล (Bioavailability): ร้อยละ 100

- เวลาครึ่งชีวิตของยา (Half-life elimination): 70 ชั่วโมง time to steady-state 15 วัน

- ระดับยาสูงสุด (Time to peak plasma): 3 ชั่วโมง

- การขับถ่าย (Excretion): ยาถูกขับถ่ายทางปัสสาวะร้อยละ 57 (ร้อยละ 17 ในรูปยาที่ไม่เปลี่ยนแปลง) และร้อยละ 15 ขับถ่ายออกทางอุจจาระ

ข้อบ่งใช้: รักษา mild, moderate, or severe dementia of the Alzheimer's type

ขนาดยา:

- **Mild-to-moderate:** ขนาดยาเริ่มต้น 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง อาจปรับเพิ่มขนาดยาเป็น 10 มิลลิกรัม วันละครั้งหลังจากเริ่มให้ยา 4-6 สัปดาห์ ขนาดยาที่ให้ผลดีในการรักษาอยู่ในช่วง 5-10

มิลลิกรัม/วัน

• **Moderate-to-severe:** ขนาดยาเริ่มต้น 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง อาจปรับเพิ่มขนาดยาเป็น 10 มิลลิกรัม วันละครั้งหลังจากเริ่มให้ยา 4-6 สัปดาห์ อาจปรับเพิ่มขนาดยาถึง 23 มิลลิกรัม วันละครั้ง หลังจากเริ่มให้นานกว่า 3 เดือน ขนาดยาที่ให้ผลดีในการรักษาอยู่ในช่วง 5-23 มิลลิกรัม/วัน

• **ขนาดยาในผู้สูงอายุ** ให้ตามขนาดยาในผู้ใหญ่ (หมายเหตุ: ในแคนาดา แนะนำขนาดยาสูงสุด 5 มิลลิกรัม/วัน ในผู้สูงอายุเพศหญิงที่มีน้ำหนักตัวน้อย)

• **การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง:** ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

• **การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่อง:** ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

อาการไม่พึงประสงค์:

• อาการข้างเคียงที่พบ มากกว่าร้อยละ 10

- ระบบประสาทส่วนกลาง: นอนไม่หลับ (ร้อยละ 2 ถึงร้อยละ 14)

- ระบบทางเดินอาหาร: คลื่นไส้ (ร้อยละ 3 ถึงร้อยละ 19 สัมพันธ์กับขนาดยา) ท้องเดิน (ร้อยละ 5 ถึงร้อยละ 15 สัมพันธ์กับขนาดยา)

- อื่นๆ: ภูมิแพ้ (ร้อยละ 7 ถึงร้อยละ 13), ติดเชื้อ (ร้อยละ 11)

• อาการข้างเคียงที่พบร้อยละ 1-10

- ระบบหัวใจและหลอดเลือด: ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 3) เจ็บหน้าอก (ร้อยละ 2) เลือดออก (ร้อยละ 2) syncope (ร้อยละ 2) ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นช้า บวม หัวใจล้มเหลว ร้อนวูบวบ หลอดเลือดดำขยาย atrial fibrillation, ECG abnormal, peripheral edema

- ระบบประสาทส่วนกลาง: ปวดศีรษะ (ร้อยละ 3 ถึงร้อยละ 10) ปวด (ร้อยละ 3 ถึง

ร้อยละ 9) อ่อนเพลีย (ร้อยละ 1 ถึงร้อยละ 8) เวียนศีรษะ (ร้อยละ 2 ถึงร้อยละ 8) วิดกกังวล (ร้อยละ 1 ถึง ร้อยละ 3) ผื่นผดผื่น (ร้อยละ 3) ประสาทหลอน (ร้อยละ 3) ซึมเศร้า (ร้อยละ 2 ถึงร้อยละ 3) สับสน (ร้อยละ 2) อารมณ์อ่อนไหวง่าย (ร้อยละ 2) บุคลิกภาพผดผื่น (ร้อยละ 2) ไข้ (ร้อยละ 2) ง่วงนอน (ร้อยละ 2) บ้านหมุน

- ผิวหนัง: ผิวหนังเป็นรอยซ้ำ (ร้อยละ 4 ถึงร้อยละ 5) eczema (ร้อยละ 3) คัน ผื่น ลมพิษ

- Endocrine & metabolic: ขาดน้ำ (ร้อยละ 1 ถึงร้อยละ 2) ไชมันในเลือดสูง (ร้อยละ 2) ความต้องการทางเพศเพิ่มขึ้น

- ระบบทางเดินอาหาร: เบื่ออาหาร (ร้อยละ 2 ถึงร้อยละ 3) อาเจียน (ร้อยละ 3 ถึงร้อยละ 9 สัมพันธ์กับขนาดยา) น้ำหนักลด (ร้อยละ 3 ถึงร้อยละ 5 สัมพันธ์กับขนาดยา) ปวดท้อง ท้องอืด ท้องผูก อาหารไม่ย่อย เลือดออกในทางเดินอาหาร ปวดฟัน gastroenteritis

- Genitourinary: ปัสสาวะบ่อย (ร้อยละ 2) กลั้นปัสสาวะไม่ได้ (ร้อยละ 1 ถึงร้อยละ 3) กระเพาะปัสสาวะอักเสบ ปัสสาวะมีเลือดปน ปัสสาวะรดตอนกลางคืน ทางเดินปัสสาวะอักเสบ

- ระบบเลือด: มีรอยจ้ำเลือด โลหิตจาง

- ตับ: Alkaline phosphatase สูงขึ้น

- Neuromuscular & skeletal: กล้ามเนื้อเป็นตะคริว (ร้อยละ 3 ถึงร้อยละ 8) ปวดหลัง (ร้อยละ 3) CPK increased (ร้อยละ 3) ข้ออักเสบ (ร้อยละ 1 ถึงร้อยละ 2) เติบโต กระดูกหัก ซา สั่น อ่อนแรง lactate dehydrogenase increased

- ตา: มองภาพไม่ชัด ต้อกระจก กระจกตาเคืองตา

- ระบบทางเดินหายใจ: หลอดลมอักเสบ ไอเพิ่มขึ้น หายใจลำบาก คอหอยอักเสบ ปอดบวม เจ็บคอ

- อื่นๆ: ติดเชื้อรา เหงื่อออกมาก
อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่

ปฏิกริยาระหว่างยา:

- เพิ่มฤทธิ์และพิษของยา:
 - Donepezil เพิ่มระดับและฤทธิ์ของ Antipsychotics, Beta-blockers, Cholinergic Agonists, Succinylcholine
 - Corticosteroids (systemic) เพิ่มระดับและฤทธิ์ของ Donepezil
- ลดฤทธิ์ของยา:
 - Donepezil ลดระดับและฤทธิ์ของยา Anticholinergics, Neuromuscular-Blocking Agents (Nondepolarizing)
 - Anticholinergics, Dipyridamole, Peginterferon Alfa-2b ลดระดับและฤทธิ์ของยา Donepezil

ข้อควรระวัง:

- Cholinesterase inhibitor มี vagotonic effect อาจทำให้หัวใจเต้นช้า และ/หรือ heart block
- ตามแนวทางการรักษา Alzheimer กรณีผู้ป่วยหัวใจเต้นช้า (bradycardia) ถือเป็นข้อห้ามในการใช้ยากลุ่ม centrally-active cholinesterase inhibitor
- ใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วย sick sinus syndrome หรือ supraventricular conduction abnormalities ฤลงมปอดโป่งพอง โรคหืด
- ใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคลมชัก
- ใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดแผลในทางเดินอาหาร (เช่น มีประวัติการใช้ยากลุ่ม NSAIDs) หรือผู้ป่วยที่มีปัญหากระเพาะปัสสาวะอุดตัน
- ขนาดยาที่ให้มีความสัมพันธ์กับการเกิด

ท้องเดิน คลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งส่วนใหญ่อาการจะดีขึ้นภายใน 1-3 สัปดาห์

- ยาอาจทำให้เกิดการเบื่ออาหาร และ/หรือน้ำหนักลด (สัมพันธ์กับขนาดยา)
- ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 55 กก. มักเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนและน้ำหนักลดมากกว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่า 55 กก.

ข้อห้ามใช้: ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยา donepezil, piperidine derivatives หรือส่วนประกอบอื่นของยา

การศึกษาทางคลินิก (clinical trial)

1. ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา **donepezil** ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ Rogers SL และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบ multicenter, double-blind, parallel-group โดยผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มให้ได้รับยา Donepezil (รับประทานวันละครั้งในขนาด 1, 3 หรือ 5 มิลลิกรัม) หรือยาหลอก การศึกษาจะแบ่งเป็น 12-week double-blind phase และตามด้วย 2-week single-blind placebo washout มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 161 ราย (อายุระหว่าง 55 ถึง 85 ปี) และมีผู้ป่วย 141 รายที่เข้าร่วมจนสิ้นสุดการรักษา ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา donepezil มีการเพิ่มขึ้นของ Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale score (ADAS-cog) และ MMSF scores โดยในผู้ป่วยที่ได้รับยา donepezil ในขนาด 5 มิลลิกรัม/วัน มีการเพิ่มขึ้นของ ADAS-cog มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดของ donepezil และการยับยั้งเอนไซม์ Acetylcholinesterase อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีการยับยั้งเอนไซม์ Acetylcholinesterase สูงถึงร้อยละ 76 ถึง

ร้อยละ 84 เมื่อระดับยาในพลาสมาของ donepezil มากกว่า 50 ng/ml มีความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา donepezil ในพลาสมา กับ ADAS-cog ($p=0.014$), MMSWE ($p=0.023$) และคะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ($p=0.037$) เช่นเดียวกันกับความสัมพันธ์ระหว่างการยับยั้งเอนไซม์ Acetylcholinesterase และการเปลี่ยนแปลง ADAS-cog ($p=0.008$) ผลข้างเคียงจากการใช้ยา donepezil ทั้งสามขนาด (ร้อยละ 64 ถึงร้อยละ 68) ใกล้เคียงกับยาหลอก (ร้อยละ 65) ยา donepezil ไม่มีผลต่อ vital signs, hematology หรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อตับเหมือนที่พบในยาในกลุ่ม acridine-based cholinesterase inhibitors

2. ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา donepezil ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง

Feldman H และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบ multicenter, double-blind study นาน 24 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยจะได้รับยา donepezil ในขนาด 5 มิลลิกรัม/วัน ใน 28 วันแรก และอาจปรับเพิ่มขนาดเป็น 10 มิลลิกรัม/วัน หลังจากนั้นตามดุลพินิจของแพทย์ ($n=144$) หรือได้รับยาหลอก ($n=146$) การประเมินผลการรักษาใช้ Clinician's Interview-Based Impression of Change with caregiver input (CIBIC+) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการทดลองคือ 73.6 ปี (อยู่ในช่วง 48 ถึง 92 ปี) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา donepezil มีค่าคะแนน CIBIC+ ดีกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ในทุกครั้งที่มาพบแพทย์จนถึง 24 สัปดาห์ ($p < 0.001$) ผลการประเมินอื่นๆ (รวมถึง sMMSE, Severe Impairment Battery, Disability Assessment for Dementia, Functional Rating Scale, and Neuropsychiatric Inventory)

พบว่ามีความแตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับยา donepezil มีค่าคะแนนการประเมินดีกว่า ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจนสิ้นสุด เป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา donepezil ร้อยละ 84 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 86 พบผลข้างเคียงในการใช้ยา ร้อยละ 83 ในกลุ่มที่ได้รับยา donepezil และร้อยละ 80 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยผลข้างเคียงที่พบส่วนใหญ่อยู่ในระดับไม่รุนแรง มีผู้ป่วยที่ต้องหยุดใช้ยาเนื่องจากเกิดผลข้างเคียงในกลุ่มที่ได้รับยา donepezil ร้อยละ 8 และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 6 ไม่มีความแตกต่างในเรื่องสัญญาณชีพหรือผลปฏิบัติการทางคลินิกที่ผิดปกติทั้งในกลุ่มทดลองและกลุ่มที่ได้รับยา donepezil

บรรณานุกรม

1. Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease : results of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Dementia* 1996;7(6):293-303. Available from URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8915035>
2. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57(4):613-20. Available from URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11524468>
3. Dana WJ, Fuller MA, Goldman MP, Golembiewski JA, Gonzales JP and Lowe JF et al. *Drug Information Handbook with International Trade Names Index*. 22nd ed. Ohio: Lexi-comp Inc, 2013;637-9.