

Selexipag ในการรักษาภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูง

พณิตตา วัฒนเรืองชัย^{1*}

¹ เกษัชกร หน่วยบริบาลผู้ป่วยใน ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

*ติดต่อผู้พิมพ์: พณิตตา วัฒนเรืองชัย หน่วยบริบาลผู้ป่วยใน ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

อีเมล phannita.wat@gmail.com, phannita.wat@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

Selexipag ในการรักษาภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูง

พณิตตา วัฒนเรืองชัย^{1*}

ว. เกษัชศาสตร์อีสาน 2564; 17(4) : 48-60

รับบทความ : 16 มิถุนายน 2564

แก้ไขบทความ: 19 กรกฎาคม 2564

ตอบรับ: 13 กันยายน 2564

ยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตแดงปอดสูงมีกลไกการออกฤทธิ์เพื่อชะลอการรุดหน้าของตัวโรคผ่านกระบวนการหลัก ๆ 3 กระบวนการ ได้แก่ ออกฤทธิ์กระตุ้นผ่าน nitric oxide pathway ออกฤทธิ์กระตุ้นผ่าน prostacyclin pathway และยับยั้งการสร้างหรือการทำงานของ endothelin pathway ผลของยาดังกล่าวจะช่วยขยายหลอดเลือดปอด ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ลดการแบ่งตัวของเซลล์ที่เยื่อหลอดเลือดปอด ลดการอักเสบ และลดการสร้างลิ้มเลือดในปอด ซึ่งผลจากการลดความดันในหลอดเลือดปอดจะช่วยให้ผู้ป่วยมีการทำงานของหัวใจห้องขวาดีขึ้น ส่งผลทำให้มีคุณภาพชีวิตดีขึ้น สำหรับ selexipag เป็นยาต้านรับประตวนชนิดใหม่ที่ออกฤทธิ์เป็น selective prostacyclin receptor agonist โดยมีทั้งตัวยาและสารออกฤทธิ์ (active metabolite) จึงทำให้ยาออกฤทธิ์ยาว และง่ายต่อการบริหารยา โดย selexipag สามารถเลือกใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาหรือสามารถให้ selexipag เพิ่มในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม endothelin receptor antagonists และ/หรือ phosphodiesterase type 5 inhibitors แล้ว จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นว่า selexipag ช่วยลดผลรวมของอัตราการตายและภาวะแทรกซ้อน โดยเป็นผลมาจากการลดอัตราเข้าอนโรงพยาบาลที่เกี่ยวข้องกับตัวโรค และชะลอการรุดหน้าของโรค แต่ไม่ลดอัตราการตาย สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในระหว่างการให้ยา ได้แก่ ปวดศีรษะ ท้องเสีย คลื่นไส้ และปวดขากรรไกร เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ควรมีการติดตามความปลอดภัยในระยะยาวระหว่างการให้ยาดังกล่าวร่วมด้วย

คำสำคัญ: ภาวะหลอดเลือดแดงปอดสูง, prostacyclin receptor agonist, selexipag



Selexipag in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

Phannita Wattanuengchai^{1*}

¹ Clinical Pharmacist, Acute Care Unit, Pharmacy Department, Siriraj Hospital

* **Corresponding author:** Phannita Wattanuengchai, Clinical Pharmacist, Acute Care Unit, Pharmacy Department, Siriraj Hospital
E-mail: phannita.wat@gmail.com, phannita.wat@mahidol.ac.th

Abstract

Selexipag in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

Phannita Wattanuengchai^{1*}

IJPS, 2021; 17(4) : 48-60

Received: 16 June 2021

Revised: 19 July 2021

Accepted: 13 September 2021

The cornerstone of drugs used to slow the progressive disease of pulmonary hypertension exhibit through these three signaling pathways including activation through nitric oxide and prostacyclin pathway and inhibition through endothelin pathway. The effect of medications has shown by promoting the vasodilatory, inhibiting platelet aggregation, reducing endothelial cell proliferation, reducing inflammation and in situ thrombosis. The decreased in the pulmonary pressure results in improved right ventricular heart pumping. These outcomes lead to improvement in patient quality of life. Selexipag is a novel oral long-acting, selective prostacyclin receptor agonist. The drug and its active metabolite showed prominent in long acting and convenient for administration. Selexipag is used for monotherapy or combination in patients receiving endothelin receptor antagonists and/or phosphodiesterase type 5 inhibitors. The results from the clinical studies have showed that selexipag is associated with the decreased composite risk of death and complications, that driven by decreased risk of hospitalization due to progressive disease. Though, the common side effects include headache, diarrhea, nausea, and jaw-pain. The monitoring of long-term adverse drug events should be aware.

Keywords: prostacyclin receptor agonist, pulmonary hypertension, selexipag

บทนำ

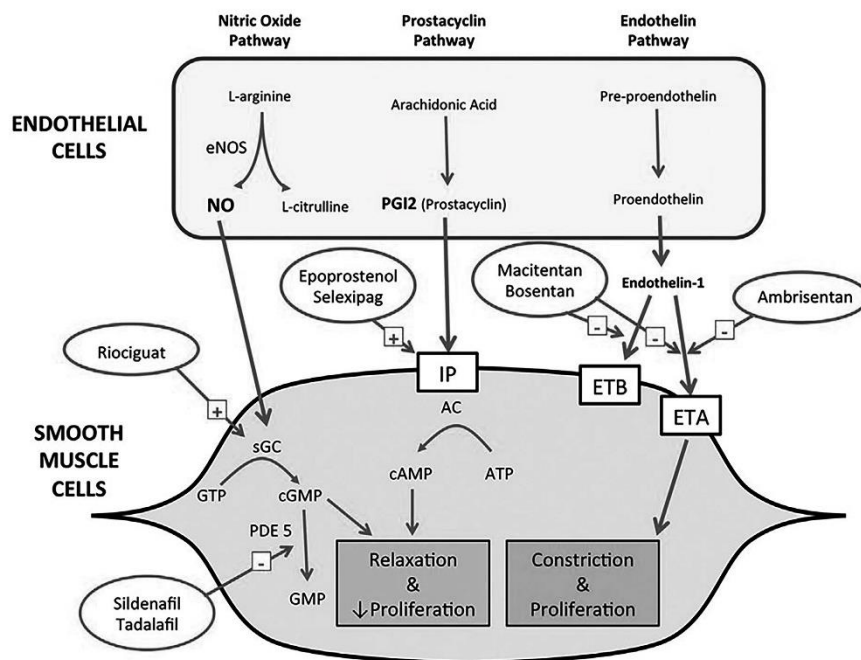
ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension; PAH) เป็นภาวะที่มีความดันหลอดเลือดแดงปอด (mean pulmonary artery pressure; mPAP) ≥ 25 มิลลิเมตรปรอท โดยมี pulmonary artery wedge pressure (PAWP) ≤ 15 มิลลิเมตรปรอท และ pulmonary vascular resistance (PVR) > 3 Wood units (หรือ > 240 dyn·s·cm⁻⁵) (Hoepfer *et al.*, 2013) สามารถจำแนกสาเหตุเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ ความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงโดยไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic PAH) จากกรรมพันธุ์ (heritable PAH) จากยาและสารพิษ (drug and toxin induced) และจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น ความผิดปกติ

ของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน การติดเชื้อเอชไอวี ความดันในระบบหลอดเลือดของตับสูง (portal hypertension) และโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart disease) เป็นต้น (Galie *et al.*, 2016) พยาธิสรีรวิทยาของโรคเกิดจากความผิดปกติของเซลล์บุหลอดเลือด (endothelial dysfunction) โดยมีการแบ่งเซลล์เพิ่มขึ้น (cell proliferation) ร่วมกับกระตุ้นการบีบตัวของหลอดเลือดแดงปอด ทำให้เกิดลิ่มเลือดเล็ก ๆ ในหลอดเลือดแดงปอด (in situ thrombus) กระบวนการดังกล่าวจะทำให้เซลล์บุหลอดเลือดและกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดเกิดการเปลี่ยนแปลง (remodeling) สุดท้ายส่งผลทำให้เกิดการอุดตันภายในหลอดเลือดแดงปอด

ทำให้เพิ่ม PVR และส่งผลกันไปยังหัวใจห้องขวาทำงานแย่ง หากไม่ได้รับการรักษาจะทำให้เกิดการรุดหน้าของตัวโรคเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ นำไปสู่คุณภาพชีวิตแย่ง และสุดท้ายนำไปสู่การเสียชีวิตได้ (Lan *et al.*, 2018)

PAH เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของหลอดเลือดแดงปอด โดยมีการสร้างสารที่ทำให้หลอดเลือดคลายตัว (vasodilators) ลดลง ได้แก่ prostacyclin (PGI₂) และ nitric

oxide (NO) ร่วมกับสร้าง endothelin-1 (ET-1) ที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวและมีการแบ่งตัวของเซลล์เพิ่มขึ้น ดังนั้นการพัฒนา ยาเพื่อใช้รักษา PAH จึงเกี่ยวข้องกับกระบวนการหลัก ๆ 3 กระบวนการ ได้แก่ nitric oxide pathway, endothelin pathway และ prostacyclin pathway (Lan *et al.*, 2018, Prior *et al.*, 2016) ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 พยาธิสรีรวิทยาของการเกิด pulmonary arterial hypertension; PAH และกลไกการออกฤทธิ์ของยา (ดัดแปลงจาก Prior *et al.*, 2016) AC = adenylate cyclase, ATP = adenosine triphosphate, cAMP = cyclic adenosine monophosphate, cGMP = cyclic guanosine monophosphate, eNOS = nitric oxide synthase, ET = endothelin, GTP = guanosine triphosphate, IP = IP receptor, NO = nitric oxide, PDE 5 = phosphodiesterase type 5, sGC = soluble guanylate cyclase

1. Nitric oxide pathway

เซลล์เยื่อหลอดเลือด (endothelial cells) สร้าง NO ผ่านเอนไซม์ nitric oxide synthase (eNOS) และ oxidation ของ L-arginine เป็น L-citrulline จากนั้น NO จะแพร่ผ่านเข้าสู่ pulmonary vascular smooth muscle cells (PVSMC) และจับกับ soluble guanylate cyclase (sGC) เพื่อเปลี่ยน guanosine triphosphate (GTP) เป็น cyclic guanosine monophosphate (cGMP) จากนั้นกระตุ้นผ่าน cGMP-dependent protein kinases (PKG) ส่งผลช่วยขยายหลอดเลือดแดงปอด นอกจากนี้ NO ยัง

ไปยับยั้งการแบ่งเซลล์ของ PVSMC ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด และลดการสร้างลิ้มเลือดในปอดเพื่อรักษา pulmonary vasculature (Lan *et al.*, 2018) ยารักษา PAH ที่ออกฤทธิ์ผ่านกระบวนการนี้ ได้แก่ riociguat ซึ่งออกฤทธิ์ช่วยให้ NO จับ sGC ได้ดีขึ้น รวมถึงตัวยายังสามารถออกฤทธิ์กระตุ้นโดยตรงได้เองที่ sGC ส่งผลขยายหลอดเลือด (Khaybullina *et al.*, 2014) สำหรับ sildenafil (Barnett and Machado, 2006) และ tadalafil (Henrie *et al.*, 2015) เป็นยา



กลุ่ม phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5-i) ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ phosphodiesterase type 5 ที่เป็นตัวทำลาย cGMP ดังนั้นทำให้ cGMP เพิ่มขึ้น ส่งผลขยายหลอดเลือดและรักษา pulmonary vasculature สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ของ riociguat และยากกลุ่ม PDE5-i คล้ายคลึงกัน ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ และเป็นลม เป็นต้น (Lan *et al.*, 2018) โดยห้ามให้ riociguat ร่วมกับยากกลุ่ม PDE5-i เพราะนอกจากไม่ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาแล้ว ยังก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นแทน โดยเฉพาะความดันโลหิตต่ำ (Galiè *et al.*, 2015)

2. Endothelin pathway

Endothelin-1 (ET-1) เป็นเปปไทด์ที่ถูกสร้างที่บริเวณ endothelial cell โดยเปลี่ยนรูปจาก precursor peptide big-endothelin-1 เป็น ET-1 ผ่านเอนไซม์ endothelin-converting จากนั้น ET-1 จะจับ endothelin receptor ซึ่งมีอย่างน้อย 2 subtype คือ endothelin receptor type A (ET_A receptor) และ endothelin receptor type B (ET_B receptor) ผลการจับ ET_A receptor ซึ่งส่วนใหญ่พบที่กล้ามเนื้อเรียบ (vascular smooth muscle cell) จะทำให้หลอดเลือดหดตัว กระตุ้น cell proliferation ทำให้ cell migration และกระตุ้นการสร้างลิ้มเลือดในปอด ในขณะที่ ET_B receptor ซึ่งส่วนใหญ่พบที่เยื่อหลอดเลือด (vascular endothelial cell) จะมีผลขยายหลอดเลือด จากการกระตุ้นการหลั่ง NO และสร้าง prostacyclin รวมถึงฤทธิ์ anti-proliferation และป้องกัน apoptosis มีข้อมูลสำหรับ ET_B receptor ที่ vascular smooth muscle cell มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัวเช่นเดียวกับ ET_A receptor (Lan *et al.*, 2018, Tabima *et al.*, 2012)

ในผู้ป่วยภาวะ PAH พบว่าจะมีระดับ ET-1 เพิ่มขึ้นทั้งในกระแสเลือดและปอด (Tabima *et al.*, 2012) รวมถึงพบการเพิ่มขึ้นของ ET_A receptor และ ET_B receptor ที่ vascular smooth muscle cell แต่มีการลดลงของ ET_B receptor ที่ vascular endothelial cell จากภาวะดังกล่าวทำให้เกิดการรุดหน้าของตัวโรคเพิ่มขึ้น ดังนั้นทำให้มีการพัฒนายากลุ่ม endothelin receptor antagonists (ERA) ซึ่งมีทั้งที่ออกฤทธิ์เป็น non-selective ET antagonists (หรือ dual-action ET_A and ET_B antagonists) และ selective ET_A antagonists ตัวอย่างยา ERA ที่เป็น non-selective ET antagonists ได้แก่ bosentan (Dingemans and van Giersbergen, 2004) และ macitentan (Khadka *et al.*, 2015) ส่วนยาที่ออกฤทธิ์เป็น selective ET_A antagonists ได้แก่ sitaxsentan (Waxman, 2007) และ

ambrisentan (Cassery and Klinger, 2009) โดยยังไม่มีข้อมูลแสดงชัดเจนเกี่ยวกับ ET selectivity ต่อประสิทธิภาพยาในการรักษาภาวะ PAH (Dupuis and Hoepfer, 2008) ดังนั้นการเลือกชนิดยาอาจพิจารณาจากข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ และการเกิดอันตรกิริยากับยาร่วม ตามความเหมาะสมต่อผู้ป่วย

3. Prostacyclin-Thromboxane A₂ pathway

Prostacyclin (PGI₂) ถูกสร้างที่บริเวณ endothelial cell โดยเปลี่ยนรูปจาก arachidonic acid เป็น PGI₂ ผ่านเอนไซม์ cyclooxygenase และ prostacyclin synthase จากนั้น PGI₂ จับ specific I-prostanoid (IP) receptor ที่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบ (smooth muscle cell) และจะกระตุ้น adenylate cyclase เพื่อเปลี่ยน adenosine triphosphate (ATP) เป็น cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ซึ่งจะมีผลทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัว ช่วยขยายหลอดเลือดที่ปอด นอกจากนี้ PGI₂ มีฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ลดการเกิด smooth muscle proliferation ลดการอักเสบ และลดการสร้างลิ้มเลือด (Lan *et al.*, 2018)

ในผู้ป่วยที่มีภาวะ PAH จะมีการสร้าง PGI₂ ลดลง แต่จะสร้าง thromboxane A₂ เพิ่มขึ้น ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด หลอดเลือดหดตัว และเกิด cell proliferation (Christman *et al.*, 1992) ดังนั้นจึงมีการพัฒนายา prostacyclin analogues ได้แก่ epoprostenol (Sitbon and Vonk Noordegraaf, 2017), beraprost (Melian and Goa, 2002), treprostinil (Lindgaard Pedersen *et al.*, 2019) และ iloprost (Olschewski, 2009) และยากกลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์เป็น IP receptor agonist คือ selexipag (Simonneau *et al.*, 2012) เพื่อทดแทน PGI₂ ในร่างกาย

Epoprostenol เป็น prostacyclin analogue ชนิดแรกที่ได้รับ การรับรองในการรักษาภาวะ PAH แต่ข้อจำกัดของยาดังกล่าว คือ ต้องบริหารโดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำต่อเนื่อง จึงไม่สะดวกในการบริหารยา ต่อมาเมื่อมีการคิดค้น treprostinil ในรูปแบบฉีดใต้ผิวหนัง ซึ่งช่วยให้บริหารยาสะดวกขึ้น แต่ยังมีข้อเสียในเรื่องปวดบริเวณที่ฉีดยา จึงไม่สะดวกต่อการให้ยาระยะยาว ต่อมาเมื่อ treprostinil และ iloprost ในรูปแบบสูดพ่น พบปัญหาว่าจำเป็นต้องสูดพ่นยาบ่อย จนนำมาสู่การพัฒนา treprostinil และ beraprost ในรูปแบบยารับประทาน ที่ทำให้บริหารยาได้สะดวกขึ้น รวมถึง selexipag ซึ่งเป็นยาในรูปแบบรับประทานเช่นกัน

Selexipag เป็นยาในรูปแบบรับประทานกลุ่มใหม่ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ PAH โดยเป็นยาชนิดแรกที่ยังออกฤทธิ์ selective IP receptor agonists ที่มีโครงสร้างแตกต่างจาก prostacyclin (Asaki *et al.*, 2015) จากข้อมูลการศึกษาทั้ง phase II (Simonneau *et al.*, 2012) และ phase III (Sitbon *et al.*, 2015) ที่แสดงให้เห็นประสิทธิภาพด้วยยา ทำให้ selexipag ได้รับการรองรับในการรักษาภาวะ PAH

เภสัชวิทยาของ selexipag

โครงสร้าง selexipag

Selexipag มีชื่อทางเคมี คือ 2-[4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy]-N-(methylsulfonyl) acetamide ออกฤทธิ์เป็น selective prostacyclin PGI_2 (IP receptor) agonist โดย selexipag จะถูกเอนไซม์ carboxylesterases (CES) ในตับและลำไส้เปลี่ยนสภาพผ่านกระบวนการ hydrolysis ได้สารออกฤทธิ์ คือ ACT-333679 (active metabolite) ซึ่งออกฤทธิ์เป็น selective IP receptor agonist เช่นกัน โดยมีประสิทธิภาพสูงกว่า selexipag ประมาณ 37 เท่า (Asaki *et al.*, 2015, U.S. Food and Drug Administration, 2017)

เภสัชจลนศาสตร์ของ selexipag

การให้ selexipag หลายครั้งต่อเนื่อง (multiple doses) พบความเข้มข้นยา ณ สภาวะคงที่ (steady state) ในผู้ป่วยภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูงคล้ายคลึงกับผู้ที่สุขภาพดี โดย selexipag มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ประมาณร้อยละ 49 และพบความเข้มข้นของ ACT-333679 (active metabolite) สูงกว่า selexipag ที่ steady state ประมาณ 3-4 เท่า โดยจะพบความเข้มข้นยาในเลือดสูงสุดหลังรับประทานภายใน 1-3 ชั่วโมงสำหรับ selexipag และ 4-6 ชั่วโมงสำหรับ ACT-333679 และอาหารไม่มีผลต่อค่าชีวประสิทธิผลของยา

ยามีปริมาตรการกระจาย (volume of distribution; V_d) เท่ากับ 11.7 ลิตร มีการจับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณร้อยละ 99 (ทั้ง selexipag และ ACT-333679)

Selexipag ส่วนใหญ่จะถูกเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์ ACT-333679 (active metabolite) โดยเอนไซม์ carboxylesterases ในตับและลำไส้ นอกจากนี้ยังมีกระบวนการเมแทบอลิซึมอื่น ๆ ได้แก่ oxidation และ dealkylation ในการเปลี่ยนเป็นสารเมทาบอลิท์อื่น ๆ โดยอาศัยเอนไซม์ CYP2C8 (เป็นเอนไซม์หลัก) และ CYP3A4 (เป็นส่วนน้อย) ร่วมด้วย ภายหลังกระบวนการเมแทบอลิซึมในหลายขั้นตอนพบว่าเอนไซม์ CYP2C8 จะช่วยเร่งปฏิกิริยา aromatic hydroxylation เพื่อเปลี่ยนเป็นสารเมทาบอลิท์ P10 และขับออกทางอุจจาระ สำหรับสารออกฤทธิ์

ACT-333679 ถูกเปลี่ยนสภาพด้วยกระบวนการ glucuronidation โดยมีเอนไซม์ UGT1A3 and UGT2B7 ในการเร่งปฏิกิริยา และจะเปลี่ยนสภาพต่อโดย aromatic hydroxylation สุดท้ายกลายเป็นเมทาบอลิท์ P10 และขับออกทางอุจจาระ (ตรวจพบสารเมทาบอลิท์ P10 เป็นหลักทางอุจจาระ เจอประมาณร้อยละ 93)

Selexipag มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) เท่ากับ 0.8-2.5 ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตของ active metabolite เท่ากับ 6.2-13.5 ชั่วโมง โดยพบว่าทำให้ยารับประทานต่อเนื่องวันละ 2 ครั้งต่อวัน ไม่ทำให้เกิดการสะสมของ active metabolite (Gerner *et al.*, 2018, U.S. Food and Drug Administration, 2017)

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

การใช้ selexipag ในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย (Child-Pugh A) หรือปานกลาง (Child-Pugh B) เปรียบเทียบกับผู้ที่มีการทำงานของตับปกติพบว่า จะมีระดับ selexipag ในเลือดสูงขึ้น 2-4 เท่า ส่วนสารออกฤทธิ์ ACT-333679 (active metabolite) พบว่า มีระดับ active metabolite ในเลือดไม่แตกต่างกันในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย แต่พบระดับ active metabolite ในเลือดสูงเป็น 2 เท่า ในกรณีผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลาง จากข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ดังกล่าวจึงแนะนำให้ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย (Child-Pugh A) แต่แนะนำให้ลดขนาด selexipag จากวันละ 2 ครั้ง เหลือวันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลาง (Child-Pugh B) และห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh C) (U.S. Food and Drug Administration, 2017)

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

การใช้ selexipag ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (estimated glomerular filtration rate [eGFR] ≥ 15 mL/min/1.73 m^2 และ < 30 mL/min/1.73 m^2) เปรียบเทียบกับผู้ที่มีการทำงานของไตปกติพบว่า จะมีระดับยาและสารออกฤทธิ์สูงขึ้นร้อยละ 40-70 อย่างไรก็ตามจากคำแนะนำยาระบุว่าไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องดังกล่าว (U.S. Food and Drug Administration, 2017)

สตรีให้นมบุตร

เนื่องจากยังไม่มีข้อมูล selexipag และ active metabolite ว่าขับออกผ่านน้ำนมของมนุษย์หรือไม่ อย่างไรก็ตามมีข้อมูลพบยาและ active metabolite ว่าขับออกในน้ำนมมนุษย์ ดังนั้นเพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่อาจเจอในยาที่



ขับผ่านน้ำนมในมนุษย์ จึงไม่แนะนำให้ selexipag ในระหว่างให้นมบุตร (U.S. Food and Drug Administration, 2017)

ข้อมูลความปลอดภัยของยา

อาการไม่พึงประสงค์ของ selexipag อ้างอิงจากการศึกษา GRIPHON [Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension] (Sitbon *et al.*, 2015) ซึ่งเป็นการศึกษา phase 3 เกี่ยวกับการรักษาด้วย selexipag ใน

ผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง เปรียบเทียบกับยาหลอก (placebo) เป็นการศึกษาติดตามอาการนาน 4.2 ปี (ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.4 ปี) พบอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยดังแสดงในตารางที่ 1 ส่วนใหญ่พบอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวในระหว่างปรับเพิ่มขนาดยา (U.S. Food and Drug Administration, 2017)

ตารางที่ 1 อุบัติการณ์เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของ selexipag เปรียบเทียบกับยาหลอก จากการศึกษา GRIPHON (Sitbon *et al.*, 2015)

อาการไม่พึงประสงค์	ร้อยละของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์		P-value
	Upravi® (selexipag) N= 575	ยาหลอก (placebo) N=577	
ปวดศีรษะ	65.2	32.8	<0.001
ท้องเสีย	42.4	19.1	<0.001
คลื่นไส้	33.6	18.5	<0.001
ปวดขากรรไกร	25.7	6.2	<0.001
อาเจียน	18.1	8.5	<0.001
ปวดรยางค์	16.9	8.0	<0.001
ปวดกล้ามเนื้อ	16.0	5.9	<0.001
หายใจเหนื่อย	16.0	21.0	0.03

นอกจากนี้พบอาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องหยุดการศึกษาในผู้ป่วยบางราย ได้แก่ เกิดโรคไทรอยด์ (hyperthyroidism) (ร้อยละ 1.4 และร้อยละ 0) โลหิตจาง (ร้อยละ 8.3 และร้อยละ 5.4) ความดันโลหิตต่ำ (ร้อยละ 5.0 และร้อยละ 3.1) ในกลุ่มที่ได้ selexipag และกลุ่มที่ได้ยาหลอกตามลำดับ

การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา

Selexipag และสารออกฤทธิ์ ACT-333679 (active metabolite) มีกระบวนการเมแทบอลิซึมหลายขั้นตอน ส่วนใหญ่จะเน้นศึกษาที่เอนไซม์ cytochrome P450 ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเปลี่ยนเมแทบอลิท์ให้ P10 ซึ่งเป็นเมแทบอลิท์ที่ไม่มีฤทธิ์ (inactive metabolite) แล้วขับออกทางอุจจาระต่อไป (P10 เป็นเมแทบอลิท์ที่พบมากที่สุด โดยพบในอุจจาระร้อยละ 93) ซึ่งพบว่า CYP2C8 เป็นเอนไซม์หลักในการเร่งปฏิกิริยา aromatic hydroxylation ให้ได้ P10 รวมถึง UGT1A3 และ UGT2B7 เป็นเอนไซม์ในการเร่งปฏิกิริยา glucuronidation ของสารออกฤทธิ์ ACT-333678 ซึ่งจะเปลี่ยนสภาพผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมอื่น ๆ ต่อไป จนสุดท้ายผ่านกระบวนการ aromatic

hydroxylation โดย CYP2C8 เช่นกัน สุดท้ายได้ P10 (inactive metabolite) เพื่อขับออกทางอุจจาระต่อไป

กล่าวโดยสรุป คือ การให้ selexipag ร่วมกับยาที่มีผลต่อเอนไซม์ CYP2C8 จะมีผลต่อการขจัด selexipag และ active metabolite โดยการให้ยากับ CYP2C8 inhibitor จะทำให้การขจัดยาลดลง ส่งผลเพิ่มระดับ selexipag และ active metabolite แต่หากให้ยากับ CYP2C8 inducer จะทำให้การขจัดยาเพิ่มขึ้น ส่งผลลดระดับ active metabolite ดังข้อมูลแสดงต่อไปนี้

CYP2C8 inhibitors

การให้ selexipag ร่วมกับ gemfibrozil ซึ่งเป็น strong CYP2C8 inhibitor พบว่า จะเพิ่มทั้งระดับ selexipag และ active metabolite โดยเพิ่มระดับยาในเลือดเป็น 2 เท่า และเพิ่มระดับ active metabolite ประมาณ 11 เท่า ดังนั้นห้ามให้ selexipag คู่กับ strong CYP2C8 inhibitor (ได้แก่ gemfibrozil) สำหรับการให้ยากับ moderate CYP2C8 inhibitor (ได้แก่ teriflunomide และ deferasirox) อาจให้ได้โดยแนะนำให้ปรับลดขนาด selexipag เช่น เริ่มต้นขนาดยาค่า และปรับลดขนาดยาจากวันละ 2 ครั้ง เหลือวันละ 1 ครั้ง

CYP2C8 inducers

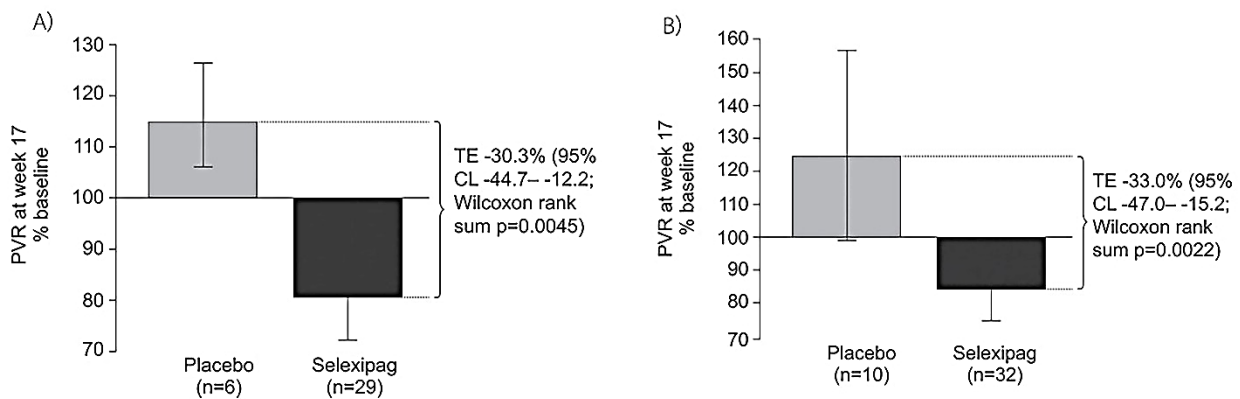
การให้ selexipag ร่วมกับ rifampicin ซึ่งเป็น CYP2C8, UGT1A3 และ UGT2B7 inducer มีผลทำให้ระดับ active metabolite ลดลงเหลือครึ่งหนึ่ง ดังนั้นแนะนำให้ปรับเพิ่มขนาด selexipag เป็น 2 เท่า ในช่วงที่ได้ยากับ rifampicin (Gnerre *et al.*, 2018, U.S. Food and Drug Administration, 2017)

ข้อมูลการศึกษาของ selexipag

Phase II

ข้อมูล phase II (Simonneau *et al.*, 2012) เป็นการศึกษาแบบ multicenter, randomized, double-blind เพื่อดูประสิทธิภาพของการให้ selexipag ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่ยังมีอาการ (symptomatic pulmonary arterial hypertension) โดยการศึกษาคัดเลือกผู้ป่วยที่มี PVR

> 400 dyn·s·cm⁻⁵ และได้รับ ERA และ/หรือ PDE5-i มาก่อน แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้ selexipag และกลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยวัดผลการศึกษาหลัก (primary outcome) จากความเปลี่ยนแปลงของ PVR ที่ก่อนเริ่มยา (baseline) และที่สัปดาห์ที่ 17 วิเคราะห์ผลทั้งรูปแบบ per-protocol (on treatment analysis) และ all-treated test ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ selexipag มีค่า PVR ลดลงจาก baseline มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเป็นไปในทิศทางเดียวกันทั้ง per-protocol และ all-treated test ดังแสดงในรูปที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในกลุ่มที่ได้รับ selexipag ได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดขากรรไกร ปวดรยางค์ และคลื่นไส้ เป็นต้น



รูปที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของ PVR ก่อนเริ่มยา และสัปดาห์ที่ 17 A) per-protocol

B) all-treated test (Simonneau *et al.*, 2012) CL = confidence limits,

PVR = pulmonary vascular resistance, TE = treatment effect

Phase III

การศึกษา GRIPHON (Sitbon *et al.*, 2015) เป็นการศึกษาแบบ multicenter, randomized, double-blind เพื่อดูประสิทธิภาพของการให้ selexipag ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่มี PVR ≥ 400 dyn·s·cm⁻⁵ (≥ 5 Wood units) และมี 6-minute walk distance ในช่วง 50-450 เมตร โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ ERAs และ/หรือ PDE5-i ที่ไม่ได้ปรับเปลี่ยนยา (stable) อย่างน้อย 3 เดือน หรือเป็นผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับยาตามมาตรฐานการรักษามาก่อน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้ selexipag และกลุ่มที่ได้ยาหลอก การปรับเพิ่มขนาดยาจะปรับใน 12 สัปดาห์ เริ่มจาก 200 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง และปรับขนาดทุก 1 สัปดาห์ เพิ่มครั้งละ 200 ไมโครกรัม วันละ 2

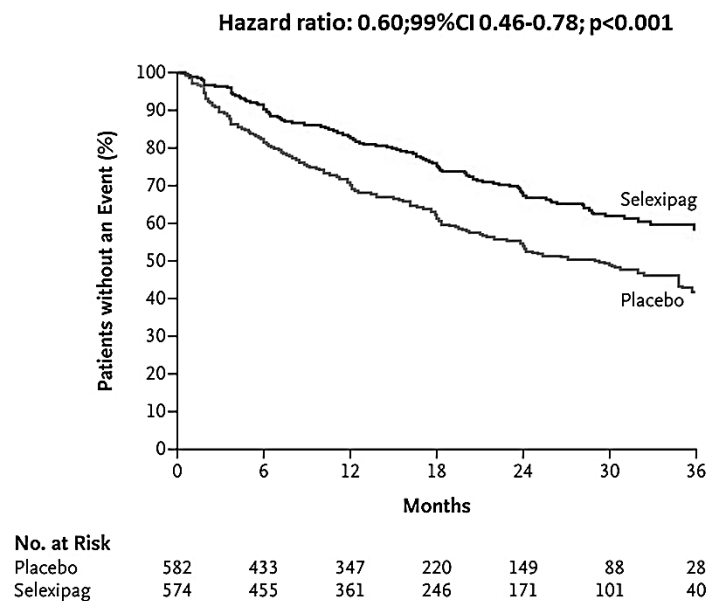
ครั้ง ปรับขนาดเพิ่มเรื่อย ๆ จนกระทั่งผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ได้ (ได้แก่ ปวดศีรษะ และปวดขากรรไกร เป็นต้น) หากมีอาการดังกล่าวจะปรับลดขนาดยาลงทีละ 200 ไมโครกรัม ขนาดยาสูงสุดที่ให้ คือ 1600 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง ภายหลังจากปรับขนาดยาใน 12 สัปดาห์แล้ว ผู้ป่วยจะได้ขนาดยาดังกล่าวต่อเนื่องจนถึงสัปดาห์ที่ 26 หลังจากนั้นสามารถปรับเพิ่มหรือลดขนาดยาต่อไป (individualized maintenance dose) ติดตามวัด primary outcomes จากเวลาในการเกิดผลรวม (time-to-event of composite event) ของอัตราการตายและภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง

จากผู้ป่วย 1156 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ selexipag 574 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 582 ราย ค่าเฉลี่ยเวลาในการ

ติดตามผู้ป่วยเท่ากับ 70.7 และ 63.7 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ได้รับ selexipag และกลุ่มที่ได้ยาหลอก ตามลำดับ สำหรับข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มพบว่าไม่แตกต่างกัน โดยพบว่าส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ค่าเฉลี่ยอายุเท่ากับ 48.1 ± 15.37 ปี ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ได้รับวินิจฉัยเป็นภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงเท่ากับ 2.4 ± 3.62 ปีผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถหาสาเหตุของภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงได้ (idiopathic PAH) ผู้ป่วยส่วนใหญ่จัดอยู่ในระดับความรุนแรงโรคตาม WHO functional class III มีค่าเฉลี่ย 6-minute walk distance เท่ากับ 353.2 ± 80.01 เมตร และส่วนใหญ่ได้รับยากกลุ่ม PDE5-i หรือ PDE5-i ร่วมกับ ERAs

ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า selexipag ช่วยลด composite outcomes ได้แก่ การตายและภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงลงร้อยละ 40 (selexipag 27% vs placebo 41.6%; hazard ratio 0.60; 99% CI 0.46 to 0.78; $p < 0.001$) ดังแสดงในรูปที่ 3 โดยผลดังกล่าวมาจากการลดอัตราเข้านอนโรงพยาบาลที่เกี่ยวข้องกับโรค และชะลอการรุดหน้าของโรค แต่ไม่ลดอัตราการตาย

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในกลุ่มที่ได้รับ selexipag แสดงดังตารางที่ 1 ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากที่สัมพันธ์กับการได้รับ prostacyclin ได้แก่ ปวดศีรษะ ท้องเสีย คลื่นไส้ และปวดขากรรไกร เป็นต้น



รูปที่ 3 จากการศึกษา GRIPHON (Sitbon *et al.*, 2015) แสดง Kaplan–Meier curves ของอัตราการตาย และภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดแดงปอดสูง (การรุดหน้าของโรค หรือการเข้านอนโรงพยาบาลจากภาวะโรคแย่ลง)

จากข้อมูลดังกล่าวทำให้ selexipag ได้รับการขึ้นทะเบียนยาจาก US Food and Drug Administration (FDA) ในการรักษาภาวะภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงเมื่อเดือนธันวาคม พ.ศ. 2558 (U.S. Food and Drug Administration, 2015) และขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2561 (Food and Drug Administration Thailand, 2018)

ข้อบ่งใช้และขนาดยาที่แนะนำ

Selexipag ได้รับการรับรองข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคความดันหลอดเลือดแดงสูง เพื่อชะลอการรุดหน้าของโรคและลดความเสี่ยงในการเข้านอนโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะโรคแย่ลง

ในกลุ่มผู้ป่วย WHO functional class II-IV รูปแบบยารับประทานเป็นเม็ด film-coated ห้ามบดและหักเม็ดยา โดยขนาดยาเริ่มต้น คือ 200 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง สามารถรับประทานพร้อมอาหารได้เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ และเพิ่มขนาดยาทีละ 200 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง ทุก ๆ 1 สัปดาห์ จนได้ขนาดยาสูงสุด คือ 1600 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือขนาดยาที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย (Child-Pugh A) ไม่ต้องปรับขนาดยา แต่หากใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลาง (Child-Pugh B) แนะนำให้ลดขนาด selexipag จากวันละ 2 ครั้ง เหลือวันละ 1 ครั้ง และห้ามใช้ยาใน

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh C) (Food and Drug Administration Thailand, 2018, U.S. Food and Drug Administration, 2015)

บทบาทของ selexipag ในเวชปฏิบัติ

จากแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ PAH ตาม 2015 European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS) (Galiè *et al.*, 2016) ระบุแนวทางการใช้ยา รักษา PAH แบบเจาะจง (specific drug therapy) ดังนี้

ผู้ป่วยที่มีภาวะ PAH ที่ตอบสนองต่อ vasoreactivity test ให้เริ่ม calcium channel blocker (CCB)

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำ vasoreactivity test ได้ หรือไม่ตอบสนอง พิจารณาเริ่มยาตามความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต (การพยากรณ์โรค) ดังนี้

1. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำถึงปานกลาง (มี WHO functional class II-III) ให้เริ่ม monotherapy หรือ combination

therapy ตามตารางที่ 2 และ ตารางที่ 3 (WHO functional class III อาจพิจารณาเป็นความเสี่ยงสูงในผู้ป่วยบางราย)

2. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (มี WHO functional class IV) พิจารณาเริ่ม combination therapy รวมถึงให้ IV prostacyclin analogue ตามตารางที่ 3

หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาดังกล่าว พิจารณาให้ยา 2 ชนิด หรือ 3 ชนิดคู่กัน (double or triple sequential therapy) ดังตารางที่ 4 และหากมีอาการแยลง ไม่ตอบสนองการรักษา อาจพิจารณาการปลูกถ่ายปอด (lung transplantation)

จากแนวทางการรักษาตาม ESC/ERS 2015 จะเห็นว่า การใช้ selexipag สามารถให้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาภาวะ PAH ในผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำถึงปานกลาง (WHO functional class II-III) หรือให้เพิ่มในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ERA และ/หรือ PDE5-i อยู่แล้ว เพื่อช่วยลดอัตราการตายและภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง

ตารางที่ 2 ยาที่ใช้รักษา PAH แบบเจาะจงในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำ vasoreactivity ได้ ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำถึงปานกลาง ตามแนวทางการรักษา ESC/ERS 2015 (Galiè *et al.*, 2016)

ยาที่แนะนำ	กลุ่มผู้ป่วยตามความความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต (class ^a -level ^b)		
	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
Phosphodiesterase type 5 inhibitors	Sildenafil (I, A)	Sildenafil (I, A)	Sildenafil (IIb, C)
	Tadalafil (I, B)	Tadalafil (I, B)	Tadalafil (IIb, C)
	Vardenafil (IIb, B)	Vardenafil (IIb, B)	Vardenafil (IIb, C)
Guanylate cyclase stimulators	Riociguat (I, B)	Riociguat (I, B)	Riociguat (IIb, C)
Endothelin receptor antagonists	Ambrisentan (I, A)	Ambrisentan (I, A)	Ambrisentan (IIb, C)
	Bosentan (I, A)	Bosentan (I, A)	Bosentan (IIb, C)
	Macitentan (I, B)	Macitentan (I, B)	Macitentan (IIb, C)
Prostacyclin analogues	-	IV epoprostenol (I, A)	IV epoprostenol (I, A)
	-	IH iloprost (I, B)	IH iloprost (IIb, C)
	-	IV iloprost (IIa, C)	IV iloprost (IIb, C)
	-	SC treprostinil (I, B)	SC treprostinil (IIb, C)
	-	IH treprostinil (I, B)	IH treprostinil (IIb, C)
	-	IV treprostinil (IIa, C)	IV treprostinil (IIb, C)
	-	PO treprostinil (IIb, B)	-
	-	Beraprost (IIb, B)	-
IP receptor agonists	Selexipag (I, B)	Selexipag (I, B)	-

IH = inhaled, IP = I-prostanoid, IV = intravenous, PO = per oral, SC = subcutaneous, WHO-FC = World Health Organization functional class

^aClass of recommendation (I = แนะนำให้ใช้, IIa = ควรพิจารณาใช้, IIb = อาจพิจารณาให้ใช้, III = ไม่แนะนำให้ใช้)

^bLevel of evidence (A = ข้อมูลจาก multiple randomized clinical trials หรือ meta-analyses, B = ข้อมูลจาก single randomized clinical trial หรือ large non-randomized studies, C = Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries)



ตารางที่ 3 ยาที่ใช้รักษา PAH แบบเจาะจงในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำ vasoreactivity ได้ ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ตามแนวทางรักษา ESC/ERS 2015 (Galiè *et al.*, 2016)

กลุ่มผู้ป่วยตามความความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต (class ^a -level ^b)		
WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
Ambrisentan + tadalafil (I, B)	Ambrisentan + tadalafil (I, B)	Ambrisentan + tadalafil (IIb, C)
Other ERA + PDE5-i (IIa, C)	Other ERA + PDE5-i (IIa, C)	Other ERA + PDE5-i (IIb, C)
-	Bosentan + sildenafil + IV epoprostenol (IIa, C)	Bosentan + sildenafil + IV epoprostenol (IIa, C)
-	Bosentan + IV epoprostenol (IIa, C)	Bosentan + IV epoprostenol (IIa, C)
-	Other ERA หรือ PDE5-i + SC treprostinil (IIb, C)	Other ERA หรือ PDE5-i + SC treprostinil (IIb, C)
-	Other ERA หรือ PDE5-i + other IV prostacyclin analogues (IIb, C)	Other ERA หรือ PDE5-i + other IV prostacyclin analogues (IIb, C)

ERA = endothelin receptor antagonists, IV = intravenous, PDE5-i = phosphodiesterase type 5 inhibitors, SC = subcutaneous, WHO-FC = World Health Organization functional class

^aClass of recommendation (I = แนะนำให้ใช้, IIa = ควรพิจารณาใช้, IIb = อาจพิจารณาให้ใช้, III = ไม่แนะนำให้ใช้)

^bLevel of evidence (A = ข้อมูลจาก multiple randomized clinical trials หรือ meta-analyses, B = ข้อมูลจาก single randomized clinical trial หรือ large non-randomized studies, C = Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries)

ตารางที่ 4 ยาสูตรผสม (sequential drug combination) ที่แนะนำในการรักษา PAH ตามแนวทางรักษา ESC/ERS 2015 (Galiè *et al.*, 2016)

กลุ่มผู้ป่วยตามความความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต (class ^a -level ^b)		
WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
เพิ่ม macitentan หลังการให้ sildenafil (I, B)	เพิ่ม macitentan หลังการให้ sildenafil (I, B)	เพิ่ม macitentan หลังการให้ sildenafil (IIa, C)
เพิ่ม riociguat หลังการให้ bosentan (I, B)	เพิ่ม riociguat หลังการให้ bosentan (I, B)	เพิ่ม riociguat หลังการให้ bosentan (IIa, C)
เพิ่ม selexipag หลังการให้ ERA และ/หรือ PDE5-i (I, B)	เพิ่ม selexipag หลังการให้ ERA และ/หรือ PDE5-i (I, B)	เพิ่ม selexipag หลังการให้ ERA และ/หรือ PDE5-i (IIa, C)
-	เพิ่ม sildenafil หลังการได้รับ epoprostenol (I, B)	เพิ่ม sildenafil หลังการให้ epoprostenol (IIa, B)
เพิ่ม IH treprostinil หลังการให้ sildenafil หรือ bosentan (IIa, B)	เพิ่ม IH treprostinil หลังการให้ sildenafil หรือ bosentan (IIa, B)	เพิ่ม IH treprostinil หลังการให้ sildenafil หรือ bosentan (IIa, C)
เพิ่ม IH iloprost หลังการให้ bosentan (IIb, B)	เพิ่ม IH iloprost หลังการให้ bosentan (IIb, B)	เพิ่ม IH iloprost หลังการให้ bosentan (IIb, C)
เพิ่ม tadalafil หลังการให้ bosentan (IIa, C)	เพิ่ม tadalafil หลังการให้ bosentan (IIa, C)	เพิ่ม tadalafil หลังการให้ bosentan (IIa, C)
เพิ่ม ambrisentan หลังการให้ sildenafil (IIb, C)	เพิ่ม ambrisentan หลังการให้ sildenafil (IIb, C)	เพิ่ม ambrisentan หลังการให้ sildenafil (IIb, C)

ตารางที่ 4 ยาสูตรผสม (sequential drug combination) ที่แนะนำในการรักษา PAH ตามแนวทางรักษา ESC/ERS 2015
(Galiè *et al.*, 2016) (ต่อ)

กลุ่มผู้ป่วยตามความความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต (class ^a -level ^b)		
WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
-	เพิ่ม bosentan หลังการให้ epoprostenol (IIb, C)	เพิ่ม bosentan หลังการให้ epoprostenol (IIb, C)
เพิ่ม bosentan หลังการให้ sildenafil (IIb, C)	เพิ่ม bosentan หลังการให้ sildenafil (IIb, C)	เพิ่ม bosentan หลังการให้ sildenafil (IIb, C)
เพิ่ม sildenafil หลังการให้ bosentan (IIb, C)	เพิ่ม sildenafil หลังการให้ bosentan (IIb, C)	เพิ่ม sildenafil หลังการให้ bosentan (IIb, C)
ให้ยา 2 ตัวสูตรอื่น (IIb, C)	ให้ยา 2 ตัวสูตรอื่น (IIb, C)	ให้ยา 2 ตัวสูตรอื่น (IIb, C)
ให้ยา 3 ตัวสูตรอื่น (IIb, C)	ให้ยา 3 ตัวสูตรอื่น (IIb, C)	ให้ยา 3 ตัวสูตรอื่น (IIb, C)
เพิ่ม riociguat หลังการให้ sildenafil หรือ other PDE5-i (III, B)	เพิ่ม riociguat หลังการให้ sildenafil หรือ other PDE5-i (III, B)	เพิ่ม riociguat หลังการให้ sildenafil หรือ other PDE5-i (III, B)

ERA = endothelin receptor antagonists, IH = inhaled, IV = intravenous, PDE5-i = phosphodiesterase type 5 inhibitors, SC = subcutaneous, WHO-FC = World Health Organization functional class

^aClass of recommendation (I = แนะนำให้ใช้, IIa = ควรพิจารณาให้ใช้, IIb = อาจพิจารณาให้ใช้, III = ไม่แนะนำให้ใช้)

^bLevel of evidence (A = ข้อมูลจาก multiple randomized clinical trials หรือ meta-analyses, B = ข้อมูลจาก single randomized clinical trial หรือ large non-randomized studies, C = Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries)

บทสรุป

Selexipag เป็นยาปรับประเภทยาใหม่ที่มีฤทธิ์เป็น selective IP receptor agonist เพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ PAH โดยมี WHO functional class II-IV การให้ยาสามารถใช้เป็นยาเดี่ยว หรือให้เพิ่มเติมในผู้ป่วยที่ได้รับ ERA และ/หรือ PDE-5i อยู่แล้ว ขนาดยาเริ่มต้นในการรักษา คือ 200 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง และสามารถปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นจนได้ขนาดยาสูงสุด คือ 1600 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือจนถึงขนาดยาที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ปวดศีรษะ ท้องเสีย คลื่นไส้ และปวดขากรรไกร จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของ selexipag แสดงให้เห็นว่ายามีบทบาทสำคัญในการรักษาภาวะ PAH อย่างไรก็ดีตาม ควรติดตามความปลอดภัยของยาในระยะยาวต่อไป

References

Asaki T, Kuwano K, Morrison K, Gatfield J, Hamamoto T, Clozel M. Selexipag: An oral and selective IP prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Med Chem.* 2015;58(18):7128-37.

Barnett CF, Machado RF. Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(4):411-22.

Cassery B, Klingler JR. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Drug Des Devel Ther.* 2009;2:265-80.

Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, *et al.* An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327(2):70-5.

Dingemans J, van Giersbergen PL. Clinical pharmacology of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(15):1089-115.

Dupuis J, Hoeper MM. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2008;31(2):407.



- Food and Drug Administration Thailand. UPTRAVI [Internet]. 2018 [cited 2020 Jun 4]. Available from: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1012611503911C.
- Galiè N, Humbert M, Vachieri JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, *et al*. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1): 67-119.
- Galiè N, Müller K, Scalise AV, Grünig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1314-22.
- Gnerre C, Segrestaa J, Seeland S, Äänismaa P, Pfeifer T, Delahaye S, *et al*. The metabolism and drug-drug interaction potential of the selective prostacyclin receptor agonist selexipag. *Xenobiotica*. 2018;48(7):704-19.
- Henrie AM, Nawarskas JJ, Anderson JR. Clinical utility of tadalafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *Core Evid*. 2015;10:99-109.
- Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, *et al*. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D42-50.
- Khadka A, Singh Brashier DB, Tejus A, Sharma AK. Macitentan: An important addition to the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Pharmacol Pharmacother*. 2015;6(1):53-7.
- Khaybullina D, Patel A, Zerilli T. Riociguat (adempas): a novel agent for the treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *P&T*. 2014;39(11):749-58.
- Lan NSH, Massam BD, Kulkarni SS, Lang CC. Pulmonary arterial hypertension: Pathophysiology and treatment. *Diseases*. 2018;6(2):38.
- Lindegard Pedersen M, Krüger M, Grimm D, Infanger M, Wehland M. The prostacyclin analogue treprostinil in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019.
- Melian EB, Goa KL. Beraprost: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of peripheral arterial disease and pulmonary arterial hypertension. *Drugs*. 2002;62(1):107-33.
- Olschewski H. Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2009;18(111):29-34.
- Prior DL, Adams H, Williams TJ. Update on pharmacotherapy for pulmonary hypertension. *Med J Aust*. 2016;205(6):271-6.
- Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlócai K, Galiè N, *et al*. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;40(4):874-80.
- Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, *et al*. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2522-33.
- Sitbon O, Vonk Noordegraaf A. Epoprostenol and pulmonary arterial hypertension: 20 years of clinical experience. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143).
- Tabima DM, Frizzell S, Gladwin MT. Reactive oxygen and nitrogen species in pulmonary hypertension. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(9):1970-86.



U.S. Food and Drug Administration. Novel drug approvals for 2015 [Internet]. 2015 [cited 2020 Jun 4].

Available from: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2015>.

U.S. Food and Drug Administration. UPTRAVI [Internet].

2017 [cited 2020 Jun 4]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/207947s005lbl.pdf.

Waxman A. A review of sitaxsentan sodium in patients with pulmonary arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3:151-7.