

Vonoprazan ในการรักษาโรคกรดไหลย้อน

นราวดี กาญจนินทุ, ธนศักดิ์ สุขสมโสตร

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล โรงพยาบาลศิริราช

บทคัดย่อ

vonoprazan เป็นยากลุ่ม potassium-competitive acid blockers (P-CABs) ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อปี ค.ศ. 2014 และในประเทศไทยในปี ค.ศ. 2018 สำหรับการรักษาและป้องกันโรคที่เกิดจากการหลั่งกรดเกินในกระเพาะอาหาร ยามีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์บางประการที่แตกต่างจากยากลุ่ม proton-pump inhibitor (PPIs) คือ ระยะเวลาการออกฤทธิ์เร็วและยับยั้งการหลั่งกรดได้นานกว่า ทำให้เหมาะกับการรักษากรดไหลย้อนแบบอาการกำเริบเป็นครั้งคราว รวมถึงมีความคงตัวในกรดทำให้ไม่ถูกทำลายโดยกรดในกระเพาะอาหาร ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดย CYP3A4 เป็นหลักซึ่งต่างจากยากลุ่ม PPIs ที่ใช้ CYP2C19 ในการเปลี่ยนแปลงยาซึ่งมีภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP2C19 ที่หลากหลาย ทำให้การตอบสนองต่อยา PPIs มีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิमानที่เปรียบเทียบการรักษาโดยตรงด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา vonoprazan 20 mg กับยากลุ่ม PPIs ในการรักษากรดไหลย้อน พบว่าประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา vonoprazan 20 mg ไม่ด้อยไปกว่ายากลุ่ม PPIs แต่พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยหลอดอาหารอักเสบอย่างรุนแรง ยา vonoprazan มีประสิทธิภาพดีกว่ายากลุ่ม PPIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนความปลอดภัยในการใช้ยาระหว่างยา vonoprazan และยากลุ่ม PPIs มีความใกล้เคียงกัน การวิเคราะห์ความคุ้มทุนทางเศรษฐศาสตร์ระหว่าง vonoprazan 20 mg เทียบกับ lansoprazole 30 mg ในการรักษากรดไหลย้อนแบบเฉียบพลัน สรุปว่า การใช้ยากลุ่ม P-CABs มีความคุ้มมากกว่า แต่ในปัจจุบันการศึกษาด้านนี้ค่อนข้างจำกัด จึงยังไม่สามารถสรุปในด้านความคุ้มทุนของการรักษาได้อย่างชัดเจน

คำสำคัญ: โวโนปราซาน, ยากลุ่มยับยั้งการหลั่งกรดที่แย่งจับกับโพแทสเซียม, ยากลุ่มยับยั้งโปรตอนปั๊ม, โรคกรดไหลย้อน

รับต้นฉบับ: 18 ก.ย. 2563, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 3 ม.ค. 2564, รับลงตีพิมพ์: 11 ม.ค. 2564

ผู้ประสานงานบทความ: นราวดี กาญจนินทุ สังกัดฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล โรงพยาบาลศิริราช กรุงเทพฯ 10700 E-mail: pung.narawadee@gmail.com

Vonoprazan in the Treatment of Gastroesophageal Reflux

Narawadee Kanchanindu, Tanasak Sugumsote

Pharmacy Department, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Siriraj Hospital

Abstract

Vonoprazan, a potassium-competitive acid blockers (P-CABs), was approved in Japan in 2014 and in Thailand in 2018 for the treatment and prevention of diseases caused by excessive secretion of gastric acid. Some of its pharmacokinetic properties differ from proton-pump inhibitors (PPIs) i.e., more rapid onset and a longer inhibition duration of acid secretion, making it suitable for the treatment of recurrent acid reflux. It also is stable in acid condition, and not destroyed by gastric acid. The drug is primarily metabolized in liver by CYP3A4, unlike the CYP2C19-metabolized PPIs, with polymorphisms leading to inter-individual variation of responses to the PPIs. Systematic reviews and meta-analyses directly comparing the efficacy and safety of vonoprazan 20 mg versus PPIs for the treatment of gastroesophageal reflux showed that efficacy and safety of vonoprazan 20 mg were not inferior to those of PPIs, but vonoprazan was significantly more effective than PPIs. The safety of the use of vonoprazan and PPIs was similar. Cost-effectiveness analysis of vonoprazan 20 mg versus lansoprazole 30 mg in the treatment of acute reflux concluded that P-CABs was more cost-effective. However, the study in this aspect is quite limited, cost-effectiveness of the treatment could not be definitely concluded.

Keywords: vonoprazan, potassium-competitive acid blockers, proton-pump inhibitors, gastroesophageal reflux

บทนำ

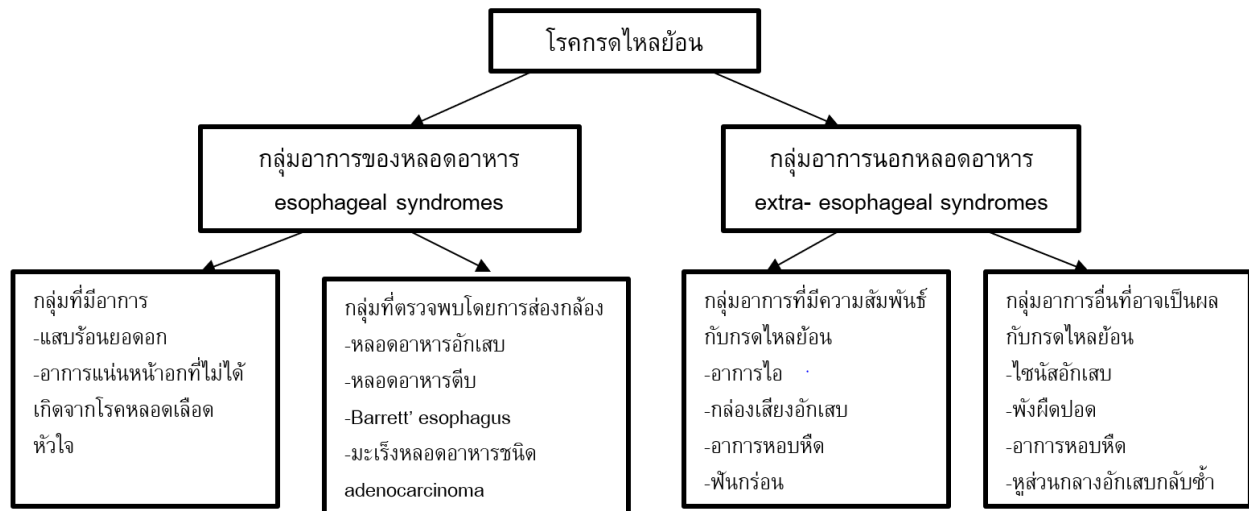
โรคกรดไหลย้อน คือ ภาวะอันเกิดจากการมีสารจากกระเพาะอาหารย้อนขึ้นมา ทำให้เกิดอาการที่รบกวนหรือมีผลต่อคุณภาพชีวิตต่อผู้ที่มีภาวะดังกล่าว และ/หรือมีภาวะแทรกซ้อนจากสิ่งไหลย้อนดังกล่าว (1) จากการศึกษาความชุกของโรคกรดไหลย้อนพบว่า ทวีปอเมริกาเหนือมีความชุกของโรคกรดไหลย้อนร้อยละ 18.1- 27.8 ในยุโรปพบร้อยละ 8.8-25.9 ในตะวันออกกลางพบร้อยละ 8.7-33.1 ในออสเตรเลียพบร้อยละ 11.6 ในอเมริกาใต้พบร้อยละ 23 (2) และในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้พบร้อยละ 2.5-7.8 ส่วนในประเทศไทยพบความชุกของผู้ป่วยกลุ่มไม่มีการอักเสบของหลอดอาหารร้อยละ 83 และผู้ป่วยกลุ่มมีการอักเสบของหลอดอาหารร้อยละ 17 (3) การศึกษาในภูมิภาคเอเชียพบว่า ความชุกของกรดไหลย้อนมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น โดย

ก่อนปี ค.ศ.2005 พบร้อยละ 2.5-4.8 และหลังปี ค.ศ. 2005-2010 พบร้อยละ 5.2-8.5 (4) อาการของกรดไหลย้อนจำแนกดังแสดงในรูปที่ 1

พยาธิกำเนิดของโรคกรดไหลย้อน

พยาธิกำเนิดของโรคกรดไหลย้อนมีหลายประการดังแสดงในรูปที่ 1 และมีลักษณะดังนี้ (5)

1. ความดันของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่างลดลง (lower esophageal sphincter pressure abnormalities): ในภาวะปกติ หลอดอาหารส่วนล่างมีความดันประมาณ 15-30 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งสูงกว่าความดันภายในส่วนของกระเพาะอาหาร ในผู้ป่วยที่มีความดันหูรูดหลอดอาหารส่วนล่างต่ำจึงทำให้กรดในกระเพาะสามารถไหลย้อนขึ้นมาได้ตลอดเวลา ซึ่งจะเกิดขึ้นเมื่อความดันหูรูดหลอดอาหารส่วนล่างน้อยกว่า



รูปที่ 1. การจำแนกอาการของโรคกรดไหลย้อน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

6 มิลลิเมตรปรอท ปัจจัยที่ทำให้ลดความดันหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง ได้แก่ ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนในหญิงตั้งครรภ์ ยากลุ่ม nitrates, calcium channel blockers และอาหารไขมันสูง ช็อกโกแลต การสูบบุหรี่ การดื่มกาแฟและแอลกอฮอล์ เป็นต้น

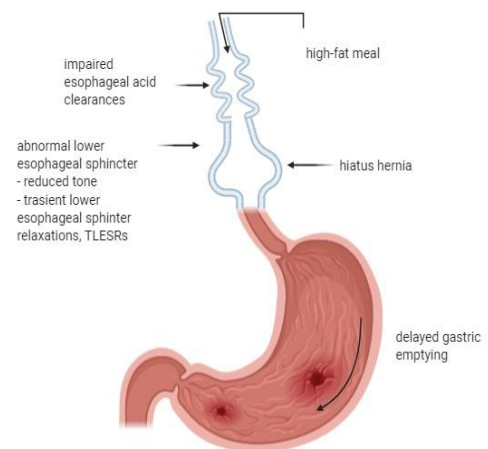
2. การคลายตัวเป็นครั้งคราวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง (transient lower esophageal sphincter relaxations, TLESRs) คือ มีการเปิดหรือคลายตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่างโดยไม่มีการกลืน สาเหตุดังกล่าวพบในผู้ป่วยกรดไหลย้อนร้อยละ 48-73 ดังนั้นกลไกนี้จึงเป็นสาเหตุหลักของการเกิดกรดไหลย้อน และปัจจัยที่ทำให้กลไกนี้มีความถี่ในการเกิดมากขึ้น ได้แก่ อาหารไขมันสูง ช็อกโกแลต แอลกอฮอล์และการสูบบุหรี่

3. ความบกพร่องของหลอดอาหารในการกำจัดของเหลวที่ไหลย้อน (impaired esophageal acid clearances) เกิดจากการบีบตัวที่ผิดปกติของกล้ามเนื้อที่หลอดอาหาร และปริมาณน้ำลายที่ช่วยสะเทินกรดจากกระเพาะอาหารไม่เพียงพอ

4. ระยะเวลาที่ใช้ในการบีบตัวของกระเพาะอาหารเพื่อดันอาหารลงสู่ลำไส้เล็กนานกว่าปกติ (delayed gastric emptying) ส่งผลให้มีการตกค้างอยู่ในกระเพาะอาหาร หลังจากมื้ออาหารเป็นเวลานาน พบว่า ผู้ป่วยกรดไหลย้อนร้อยละ 26 มี gastric emptying time 240 นาทีหลังจากมื้ออาหาร แต่พบว่ากลไกนี้ทำให้เกิดกรดไหลย้อนในสัดส่วนเพียงเล็กน้อย

5. ภาวะ hiatal hernia พบบ่อยในผู้ป่วยกรดไหลย้อน โดยแสดงอาการในผู้ป่วยหลอดอาหารอักเสบชนิดมี

แผลแบบรุนแรงร้อยละ 90 โดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อน เช่น Barrett's esophagus ความไวในการเกิดกรดไหลย้อนสัมพันธ์กับการเพิ่มความดันในช่องท้องอย่างรวดเร็ว เช่น การไอ และอาจทำให้เกิด hiatal hernia ได้ในกรณีที่กระบังลมไม่แข็งแรง



รูปที่ 2. พยาธิกำเนิดของโรคกรดไหลย้อน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 6)

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดกรดไหลย้อน

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดกรดไหลย้อนมีหลายประการ ดังนี้ (7)

1. hiatal hernia: การที่มีบางส่วนของกระเพาะอาหารนับตั้งแต่ส่วนต่อของกระเพาะอาหารและหลอดอาหารเคลื่อนที่ผ่านรูกระบังลมเข้าไปสู่บริเวณช่องอก ทำให้ไม่มีช่วงกั้นการไหลย้อนของอาหารสู่หลอดอาหาร ผู้ป่วยที่มี Hiatus hernia จึงมีอาการกรดไหลย้อนรุนแรง

2. ความอ้วน: ผู้ที่น้ำหนักเกินเกณฑ์มาตรฐานหรือเป็นโรคอ้วนมีความเสี่ยงสูงการเกิดโรคกรดไหลย้อน เป็นแผลในหลอดอาหาร Barrett's esophagus และมะเร็งหลอดอาหาร ผู้ที่มีภาวะอ้วนลงพุงมีโอกาสเพิ่มความดันบริเวณกระเพาะอาหารซึ่งมีผลไปเพิ่มความดันบริเวณส่วนต่อของกระเพาะและหลอดอาหาร ซึ่งนำไปสู่อาการกรดไหลย้อนได้

3. อาหารไขมันสูง: ผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนจะมีอาการกำเริบบ่อยครั้งเมื่อรับประทานอาหารไขมันสูงมากกว่าการรับประทานอาหารไขมันต่ำ

4. การสูบบุหรี่: ผลการศึกษาค่อนข้างมากแสดงว่าการสูบบุหรี่ทำให้เกิดกรดไหลย้อน ความเสี่ยงในการเกิดกรดไหลย้อนเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาที่ผู้ป่วยสูบบุหรี่เท่า ๆ กับปริมาณของบุหรี่ที่สูบ

5. การบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์: บางการศึกษาระบุว่า การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ด้วยปริมาณที่มากกว่า 7 แก้วต่อสัปดาห์ สามารถเพิ่มความเสี่ยงของกรดไหลย้อนได้

6. การตั้งครรภ์: มีการรายงานว่า ผู้หญิงตั้งครรภ์ร้อยละ 40-85 มีอาการกรดไหลย้อนเนื่องจากฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนที่เพิ่มขึ้นมีผลต่อการคลายตัวของกล้ามเนื้อหลอดอาหารส่วนปลาย โดยพบอาการกรดไหลย้อนในช่วงปลายของไตรมาสแรก ต่อเนื่องไปจนตลอดการตั้งครรภ์ อาการจะแย่ลงเมื่ออายุครรภ์เพิ่มขึ้น และจะบรรเทาหลังจากคลอดบุตร

7. กรรมพันธุ์: มีหลักฐานสนับสนุนว่า กรรมพันธุ์เป็นสาเหตุของกรดไหลย้อน โดยอัตราความสอดคล้องของการเกิดกรดไหลย้อนระหว่างแฝดแท้เป็นร้อยละ 43 และแฝดเทียมเป็นร้อยละ 26

8. ยาที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดกรดไหลย้อนและ/หรือทำให้หลอดอาหารอักเสบ เช่น ยากลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs ยาปฏิชีวนะ ยากลุ่ม statins ยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors ยากลุ่ม bisphosphonate, anticholinergics, tricyclic antidepressants, corticosteroids, beta-agonists, nitroglycerines, aminophylline, benzodiazepines, ethinylestradiol, calcium channel blockers, vitamin C, potassium, iron, clomipramine, warfarin, cyproterone

9. อื่น ๆ เช่น กาแฟ ช็อกโกแลต ผลิตภัณฑ์ที่มีรสเปรี้ยว ผลิตภัณฑ์จากมะเขือเทศ อาหารรสจัด น้ำอัดลม สามารถเพิ่มความเสี่ยงของกรดไหลย้อนได้

ภาวะแทรกซ้อนของกรดไหลย้อน

ภาวะแทรกซ้อนจากอาการของกรดไหลย้อนมีหลายประการ ดังนี้ (7)

1. reflux esophagitis พบได้ร้อยละ 30 ของผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีแผลในหลอดอาหาร ซึ่งแผลในหลอดอาหารเกิดจากกรด น้ำดี และน้ำย่อย (pepsin) จากกระเพาะอาหารไหลย้อนขึ้นไประคายเคืองบนผิวของหลอดอาหาร

2. esophageal stricture หรือภาวะหลอดอาหารตีบเกิดจากการอักเสบ มีพังผืด หรือเนื้องอก โดยร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่มีหลอดอาหารตีบไม่มีอาการนำของโรคกรดไหลย้อนมาก่อน ผู้ป่วยมีอาการกลืนลำบาก กลืนเจ็บ เจ็บหน้าอก และน้ำหนักลด

3. Barrett's esophagus เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เยื่อหลอดอาหารไปเป็นเซลล์ชนิดเยื่อผิวลำไส้ พบว่า ผู้ป่วยที่มีแผลในหลอดอาหารเป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะนำไปสู่การเกิด Barrett's esophagus (ภายใน 5 ปี) และจะนำไปสู่มะเร็งหลอดอาหารได้

4. esophageal adenocarcinoma: เมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงเป็น Barrett's esophagus แล้ว จะมีโอกาสการเกิดมะเร็งหลอดอาหารประมาณร้อยละ 0.4-0.5 ต่อปี

การรักษาโรคกรดไหลย้อน

การรักษาโรคกรดไหลย้อนโดยทั่วไปมุ่งเน้นที่การควบคุมอาการ ในรายที่เกิดโรคแทรกซ้อนจากกรดไหลย้อน การรักษาจะทำเพื่อป้องกันและรักษาภาวะแทรกซ้อน การรักษา มี 2 แบบ (7) ได้แก่

1. การควบคุมอาหารและการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดและรักษา ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อน โดยหลีกเลี่ยงการทานอาหารปริมาณมากในหนึ่งมื้อ หลีกเลี่ยงอาหารไขมันสูง หรือที่กระตุ้นให้มีอาการ เช่น กาแฟ ช็อกโกแลต เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ น้ำอัดลม อาหารรสเปรี้ยวจัด เผ็ดจัด หลีกเลี่ยงการนอนหลังกินอาหารอย่างน้อย 2-3 ชั่วโมง การนอนให้นอนศีรษะสูง 15 ซม. ในท่าตะแคงซ้าย ผู้ป่วยควรลดน้ำหนักหากมีภาวะอ้วน ผู้ป่วยควรงดสูบบุหรี่ และหลีกเลี่ยงยาที่มีผลต่อหลอดอาหารส่วนล่าง เช่น anticholinergic, theophylline, tricyclic antidepressants, alendronate เป็นต้น

2. การรักษาโดยการให้ยา ได้แก่ ยาลดกรดและ alginate ยากลุ่ม histamine H2 receptor antagonists และ ยากลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. ยาที่ใช้ในการรักษาโรคกรดไหลย้อนและกลไกการออกฤทธิ์ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 7)

กลุ่มยาที่ใช้รักษา	กลไกการออกฤทธิ์	ตัวอย่างยา
ยาลดกรด	ยาที่มีความเป็นด่างเพื่อสะเทินกรดในกระเพาะอาหารทำให้ค่าความเป็นกรดต่าง (pH) ในกระเพาะเพิ่มขึ้น	aluminum hydroxide magnesium hydroxide
alginate	เมื่อยาสัมผัสกับกรดในกระเพาะอาหารจะพองตัวเป็นเจล ซึ่งสามารถจับก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์เพื่อให้เกิดโฟม โดยโฟมจะลอยบนผิวของอาหารที่อยู่ในกระเพาะ จึงป้องกันกรดไหลย้อนไม่ให้ขึ้นไปหลอดอาหาร	alginic acid (sodium alginate)
histamine H2 receptor antagonists	หลังรับประทานอาหารจะทำให้เกิดการหลั่งของกรดของฮอร์โมน gastrin ซึ่งกระตุ้นการหลั่งของ histamine ไปจับกับ histamine H2-receptor ให้มีการหลั่ง HCl ผ่านการทำงานของ H ⁺ /K ⁺ -ATPase proton pump ซึ่ง histamine H2 receptor antagonists ทำหน้าที่แย่งจับกับ histamine H2-receptor จึงมีผลยับยั้งการหลั่งกรด HCl	cimetidine famotidine ranitidine
Proton Pump inhibitors (PPIs)	ยาอยู่ในรูป prodrug จะถูกเปลี่ยนเป็นรูปที่มีฤทธิ์ในสภาวะเป็นกรด ที่กระเพาะอาหาร โดยยับยั้งการทำงานของ proton pump (H ⁺ /K ⁺ -ATPase) แบบถาวร ส่งผลให้ยับยั้งการหลั่งกรดที่สร้างจากการหลั่งของ acetylcholine และ histamine	esomeprazole omeprazole dexlansoprazole pantoprazole rabeprazole

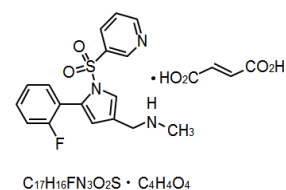
แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนในประเทศไทย พ.ศ.2563 (8) ระบุวิธีการรักษา ดังนี้ (8)

1. ควบคุมอาหารและการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ร่วมกับใช้ยากลุ่ม PPIs ขนาดมาตรฐานเป็นระยะเวลา 4 ถึง 8 สัปดาห์ กรณีตอบสนองต่อการรักษา ให้หยุดยา แต่หากมีอาการกลับเป็นซ้ำให้รับประทานยาลดการหลั่งกรดเฉพาะมีอาการกรดไหลย้อน กรณีไม่ตอบสนองต่อการรักษา ให้ปรับขนาดยากลุ่ม PPIs เป็น 2 เท่าของขนาดมาตรฐานหรือเปลี่ยนชนิดของยากลุ่ม PPIs เป็นระยะเวลา 8 ถึง 12 สัปดาห์

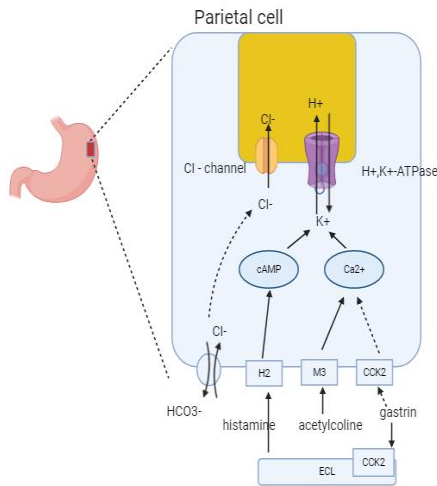
2. หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่ม PPIs เป็น 2 เท่าของขนาดมาตรฐาน ให้ตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น กรณีพบแผลในหลอดอาหารอักเสบเล็กน้อยถึงปานกลาง ให้รับประทานยากลุ่ม PPIs เฉพาะมีอาการกรดไหลย้อน กรณีพบแผลในหลอดอาหารอักเสบรุนแรง ให้รับประทานยากลุ่ม PPIs หรือยากลุ่ม P-CABs วันละ 1 ครั้ง

แม้ว่า ยาในกลุ่ม PPIs ถูกนำมาใช้ในการรักษาเป็นอันดับแรก แต่มีข้อมูลทางระบาดวิทยา พบว่า ผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคกรดไหลย้อนประมาณร้อยละ 25-40

ไม่ตอบสนองต่อยากลุ่ม PPIs หรือตอบสนองต่อยากลุ่มนี้เพียงบางส่วนเท่านั้น (9) และยาในกลุ่มนี้ยังมีข้อจำกัดในการใช้ยาบางอย่าง เช่น ยาในกลุ่ม PPIs ใช้เวลาตั้งแต่ได้รับประทานยาจนถึงเวลาที่มีการตอบสนองต่อยาประมาณ 3-5 วัน เพื่อควบคุมการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารสูงสุด ยากลุ่มนี้ไม่มีความคงตัวในสภาวะเป็นกรดสามารถถูกทำลายโดยกรดในกระเพาะอาหาร และยาถูกเปลี่ยนสภาพผ่านการทำงานของ cytochrome P450 (CYP 2C19) ซึ่งมีภาวะพหุสัณฐานของยีน ทำให้ประสิทธิภาพของยาไม่เท่ากันในแต่ละคน (10) ดังนั้นจึงมีการพัฒนายากลุ่ม potassium-competitive acid blockers (P-CABs) ได้แก่ vonoprazan เพื่อแก้ไขข้อจำกัดของยาในกลุ่ม PPIs ดังกล่าวยานี้เป็นอนุพันธ์ของ pyrrole ที่มีความทนต่อกรด (รูปที่ 3) ได้มีการขึ้นทะเบียนในประเทศญี่ปุ่นในปี ค.ศ. 2014 สำหรับ



รูปที่ 3. โครงสร้างทางเคมีของ vonoprazan (12)



รูปที่ 4. กลไกการหลั่งกรดจาก parietal cell ในกระเพาะอาหาร (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 13)

การรักษาและป้องกันโรคที่เกิดจากการหลั่งกรดเกินในกระเพาะอาหาร (11) ส่วนในประเทศไทยขึ้นทะเบียนปี ค.ศ. 2018 (12)

ข้อบ่งใช้และขนาด

ข้อบ่งใช้และขนาดในการรักษาของยา vonoprazan (11) มีดังนี้ การรักษาแผลในกระเพาะอาหาร ขนาดที่ใช้รักษา คือ 20 mg วันละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 8 สัปดาห์ การรักษาแผลในลำไส้เล็กส่วนต้น ขนาดที่ใช้รักษา คือ 20 mg วันละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 6 สัปดาห์ การรักษาโรคหลอดอาหารอักเสบจากกรดไหลย้อน ขนาดที่ใช้รักษา คือ 20 mg วันละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 4 สัปดาห์ หรือได้ต่อเนื่องจนถึง 8 สัปดาห์ หากอาการยังไม่ดีขึ้น การป้องกันการเกิดแผลซ้ำในทางเดินอาหารที่เกิดจากการกินยาแอสไพรินหรือยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ขนาดที่ใช้รักษา คือ 10 mg วันละ 1 ครั้ง อาจเพิ่มได้ถึง 20 mg วันละ 1 ครั้ง ส่วนการใช้ร่วมกับยาอื่นเพื่อรักษาแผลในทางเดินอาหารที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร ขนาดที่ใช้รักษา คือ 20 mg วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ amoxicillin 750 mg วันละ 2 ครั้ง และ clarithromycin 200 mg หรือ metronidazole 250 mg วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกัน 7 วัน

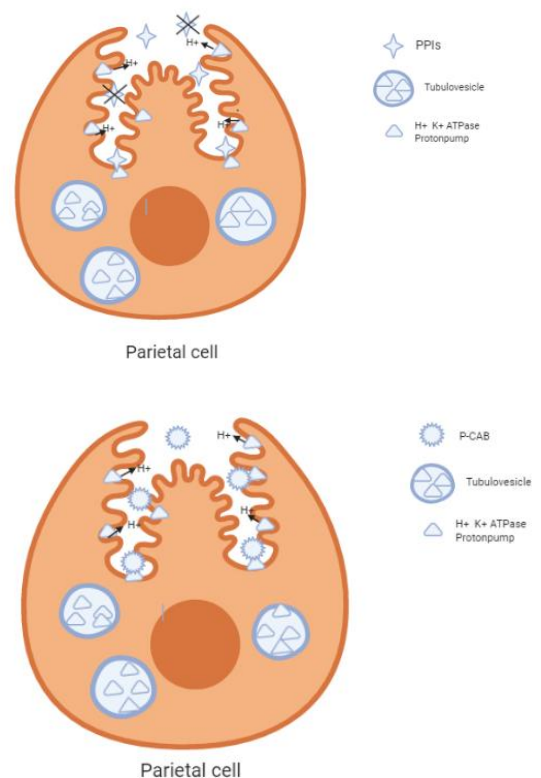
เภสัชวิทยาของยา vonoprazan

กลไกการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารเกิดจากการกระตุ้น proton pump ผ่านทาง $H^+,K^+-ATPase$ บริเวณ parietal cell โดย H^+ จะถูกส่งออกไปกระเพาะอาหาร

แลกเปลี่ยน K^+ ผ่านทาง $H^+,K^+-ATPase$ หลังจากนั้นภายในเซลล์จะส่ง HCO_3^- เพื่อแลกเปลี่ยนให้ Cl^- เข้าสู่เซลล์ที่หลั่งกรด (parietal cell) ผ่านทาง channel บริเวณ basolateral membrane โดย Cl^- จะถูกส่งต่อออกสู่กระเพาะอาหาร ผ่านทาง Cl^- channel เพื่อรวมกับ H^+ กลายเป็น hydrochloric acid (13) ดังแสดงในรูปที่ 4

กลไกการออกฤทธิ์ของ vonoprazan

vonoprazan สามารถยับยั้งการหลั่งกรดโดยแย่งจับ K^+ binding site ของ $H^+/K^+-ATPase$ บนผิวเซลล์ parietal cells ได้โดยตรงแบบผันกลับได้ (14) การออกฤทธิ์ขึ้นกับปริมาณยาที่ได้รับ โดยออกฤทธิ์สูงสุดตั้งแต่ครั้งแรกที่รับประทาน ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ค่อนข้างเร็ว



รูปที่ 5. การเปรียบเทียบกลไกการออกฤทธิ์ระหว่าง lansoprazole กับ vonoprazan (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 10)

กลไกการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารเกิดจากการกระตุ้น proton pump ผ่านทาง $H^+/K^+-ATPase$ บนผิว parietal cells ซึ่ง lansoprazole จะถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์แล้วสร้างพันธะ covalent กับ $H^+/K^+-ATPase$ เพื่อยับยั้งการทำงานของ proton pump แต่ vonoprazan แย่ง

จับ K^+ binding site ของ H^+/K^+ -ATPase บนผิว parietal cells ได้โดยตรง ทั้งยังมีความทนต่อสภาวะกรด และไม่ต้องการพันธะ covalent กับ H^+/K^+ -ATPase จึงสามารถยับยั้งการหลั่งกรดได้ยาวนานกว่า lansoprazole ดังรูปที่ 5

เภสัชจลนศาสตร์

ตารางที่ 2 แสดงความแตกต่างทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยา vonoprazan และยากลุ่ม PPIs (9) เภสัชจลนศาสตร์ของยา vonoprazan มีรายละเอียดดังนี้

การดูดซึมของยา: vonoprazan มีองค์ประกอบยาเป็น pyrrole derivatives (รูปที่ 3) มีความเสถียรสูงในภาวะเป็นกรด การดูดซึมของยา vonoprazan ค่อนข้างเร็ว โดยระยะเวลาตั้งแต่รับประทานจนถึงระดับยาในพลาสมาสูงสุดใช้เวลา 2 ชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 9 ชั่วโมง ทำให้สามารถรับประทานวันละ 1 ครั้งได้ (10) vonoprazan มีค่าคงที่ในการแตกตัวของกรด pK_a (acid dissociation constant) เท่ากับ 9.37 ทำให้ยามีความเป็นด่าง จึงสามารถแตกตัวเข้าสู่ parietal cells ได้อย่างรวดเร็ว

การกระจายตัวของยา: ในอาสาสมัครสุขภาพดี vonoprazan ประมาณร้อยละ 80 จับกับพลาสมาโปรตีน ยา มีค่าเฉลี่ยการกระจายยาเข้าไปสู่น้ำเยื่ออวัยวะของร่างกาย เท่ากับ 1050 ลิตร (15)

การเผาผลาญของยา: vonoprazan ถูกเปลี่ยนแปลงเป็นรูปที่ไม่มีฤทธิ์ทางตับโดยส่วนใหญ่ผ่านทาง cytochrome P450 CYP3A4 และบางส่วนทาง CYP2B6, CYP2C19, CYP2C6 และ SULT2A (15)

การกำจัดยา: ยาถูกขับออกทางร่างกายผ่านทางปัสสาวะ (ร้อยละ 67.4) และทางอุจจาระ (ร้อยละ 31.1) (12)

เภสัชพลศาสตร์

การรับประทานยา vonoprazan 20 mg ในครั้งแรก สามารถเพิ่ม pH ในกระเพาะอาหารได้ใกล้เคียง 7 ใน 4 ชั่วโมงแรก นอกจากนั้นการรับประทานยา vonoprazan 20 mg วันละ 1 ครั้ง มีประสิทธิภาพยาในการควบคุม pH ในกระเพาะอาหารให้มากกว่า 4 ในช่วงระยะเวลา 24 ชั่วโมง ส่วนการรับประทานยา vonoprazan 20 mg 4 วัน มีประสิทธิภาพร้อยละ 82.9 ถ้าเพิ่มการรับประทานยาเป็น 7 วันจะมีประสิทธิภาพร้อยละ 85.2 นอกจากนั้น หากวัดประสิทธิภาพของยาจากการควบคุมการหลั่งกรดตอนกลางคืนให้ค่าเฉลี่ย pH ในกระเพาะอาหารมากกว่า 4 พบว่า การรับประทานยา vonoprazan 20 mg ในวันแรก มีประสิทธิภาพสูงกว่า esomeprazole 20 mg และ rabeprazole 10 mg ดังนั้นยา vonoprazan จึงมีฤทธิ์ในการยับยั้งการหลั่งกรดอย่างรวดเร็วและมีช่วงระยะเวลาการออกฤทธิ์อย่างยาวนาน (10)

อาการไม่พึงประสงค์ของยา

เมื่อใช้ยาเป็นเวลานาน มักพบอาการข้างเคียงของยา คือ ท้องเสีย การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน อาหารไม่ย่อย ปวดท้อง ปวดศีรษะ และมีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ ผื่นแพ้ยา (erythema multiforme) ส่วนยามีผลต่อการเพิ่มเอนไซม์ตับนั้น ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน (9)

จากผลการศึกษาของ Ashida และคณะ พบว่าการได้รับ vonoprazan 10 และ 20 mg ในระยะยาวที่ 52 สัปดาห์สามารถเพิ่มระดับฮอร์โมน gastrin แต่ยังไม่มียาพบการเกิดเนื้องอกของต่อมไร้ท่อ (16)

ตารางที่ 2. ความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยา vonoprazan และยากลุ่ม PPIs (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 9)

คุณสมบัติของยา	P-CABs : vonoprazan	proton pump inhibitors (PPIs)
ความทนต่อสภาวะกรด	ใช่	ไม่ใช่
ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)	9	0.5-2.1
ค่าคงที่ในการแตกตัวของกรด (pK_a)	9.37	3.8-5.0
Prodrug (สารที่ไม่แสดงคุณสมบัติทางยา)	ไม่เป็น prodrug	เป็น prodrug
ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ CYP2C19 (CYP2C19 polymorphism)	ไม่มีผล	มีผล
การบริหารยา	รับประทานก่อนหรือหลังอาหาร	รับประทานก่อนอาหารเท่านั้น
ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ได้เต็มประสิทธิภาพ	ตั้งแต่ครั้งแรกที่รับประทานยา	รับประทานอย่างต่อเนื่องกัน 3-5 ครั้ง

ข้อห้ามของการใช้ยา

ผู้ป่วยที่กำลังได้รับยา atazanavir หรือ rilpivirine ห้ามใช้ยานี้เนื่องจากยา vonoprazan ลดการดูดซึมยา (14)

อันตรกิริยาระหว่างยา

Vonoprazan เกิดอันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หลายตัว (12) โดยมีการศึกษาที่เกี่ยวข้องดังนี้

vonoprazan และ clarithromycin: การให้ยา vonoprazan 40 mg วันละ 1 ครั้งหลังอาหารเช้าในวันที่ 1 และวันที่ 8 ของการรักษา และเพิ่ม clarithromycin 500 mg วันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า เย็นในวันที่ 3-9 ของการรักษา พบว่าปริมาณยาที่อยู่ในกระแสเลือด (AUC) ของ vonoprazan เพิ่มขึ้นเป็น 1.6 เท่า และระดับยาในเลือดที่มีความเข้มข้นสูงสุด (Cmax) เพิ่มขึ้นเป็น 1.4 เท่า ของการได้รับ vonoprazan เพียงอย่างเดียว (12)

vonoprazan และ amoxicillin hydrate และ clarithromycin: การให้ยา vonoprazan 20 mg วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ amoxicillin hydrate 750 mg และ clarithromycin 400 mg เป็นเวลา 7 วัน พบว่า ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ ของ amoxicillin และ พบว่า AUC ของ vonoprazan เพิ่มขึ้นเป็น 1.8 เท่า และ Cmax เพิ่มขึ้นเป็น 1.9 เท่า ส่วน AUC ของ clarithromycin เพิ่มขึ้นเป็น 1.5 เท่า และ Cmax เพิ่มขึ้นเป็น 1.6 เท่า (12)

vonoprazan และ amoxicillin hydrate และ metronidazole: การให้ยา vonoprazan 20 mg วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ amoxicillin hydrate 750 mg และ metronidazole 250 mg เป็นเวลา 7 วัน พบว่า มีการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ ของ vonoprazan เพียงเล็กน้อยเมื่อให้แบบ triple therapy และไม่พบความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ ของ metronidazole หรือ amoxicillin เมื่อให้แบบ triple therapy (12)

ประสิทธิภาพในการรักษาภาวะกรดไหลย้อน

จากความชุกของโรคกรดไหลย้อนที่มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นและอันตรายจากภาวะแทรกซ้อนของกรดไหลย้อน ซึ่งมีผลรบกวนต่อคุณภาพชีวิตของผู้ที่มีภาวะดังกล่าว ผู้แต่งจึงขอเสนอข้อมูลประสิทธิภาพของยา vonoprazan ในข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคกรดไหลย้อนเท่านั้น ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับยา vonoprazan ในการรักษาภาวะกรดไหลย้อน ดังต่อไปนี้

Ashida และคณะศึกษาประสิทธิภาพระหว่าง vonoprazan ขนาด 5, 10, 20 และ 40 mg เทียบกับ lansoprazole ขนาด 30 mg วันละครั้ง โดยใช้การศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) ในผู้ป่วยหลอดอาหารอักเสบ พบว่า ที่สัปดาห์ที่ 4 สัดส่วนผู้ป่วยที่อาการดีขึ้นจากการรักษาด้วยยา vonoprazan 5, 10, 20, 40 mg คือ ร้อยละ 92.3, 92.5, 94.4 และ 97.0 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับยา lansoprazole 30 mg ที่พบร้อยละ 93.2 ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (17)

ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งของ Ashida และคณะที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพระหว่าง vonoprazan 20 mg เทียบกับ lansoprazole 30 mg โดยให้ยาวันละ 1 ครั้ง พบว่า ที่ 2 สัปดาห์ สัดส่วนของผู้ป่วยที่หายจากการได้รับยา vonoprazan 20 mg คือ ร้อยละ 90.7 และสัดส่วนผู้ป่วยที่หายจากการได้รับยา lansoprazole 30 mg คือ ร้อยละ 81.9 ส่วนเวลาที่ 4 สัปดาห์ สัดส่วนของผู้ป่วยที่หายคือ ร้อยละ 96.6 และ 92.5 ตามลำดับ เช่นเดียวกับที่ 8 สัปดาห์ สัดส่วนของผู้ป่วยที่หาย คือ ร้อยละ 99.0 และ 95.5 ตามลำดับ ดังนั้นประสิทธิภาพของยา vonoprazan จึงไม่ด้อยกว่ายา lansoprazole อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตามลำดับ โดยเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลกลุ่มย่อยที่เป็นกลุ่ม CYP2C19 extensive metabolizers พบว่าที่ 2 สัปดาห์ สัดส่วนของกลุ่มผู้ป่วยที่หายจากการได้รับ vonoprazan 20 mg คือ ร้อยละ 90 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ lansoprazole 30 mg ที่มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 79.3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในที่ 4 และ 8 สัปดาห์พบผลเช่นเดียวกัน โดยในสัปดาห์สัดส่วนของกลุ่มผู้ป่วยที่หาย คือ ร้อยละ 96.1 และ 90.9 ตามลำดับ ส่วนที่ 8 สัปดาห์ สัดส่วนผู้ป่วยที่หาย คือ ร้อยละ 98.9 และ 94.5 ตามลำดับ (16,18)

ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มหลอดอาหารอักเสบอย่างรุนแรง (Los Angeles classification grade C/D) พบว่า ที่ 2 สัปดาห์ สัดส่วนของกลุ่มผู้ป่วยที่หายจากการได้รับ vonoprazan 20 mg พบร้อยละ 88 เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ lansoprazole 30 mg พบร้อยละ 63.9 และที่ 4 สัปดาห์ สัดส่วนของกลุ่มผู้ป่วยที่หาย คือ ร้อยละ 96.0 และ 80.6 ตามลำดับ เช่นเดียวกับที่ 8 สัปดาห์ พบ สัดส่วนของกลุ่มผู้ป่วยที่หายร้อยละ 98.7 และ 87.5 ตามลำดับ ซึ่งความแตกต่างที่พบมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาเหล่านี้ทำให้สามารถสรุปได้ว่า ประสิทธิภาพยา vonoprazan 20 mg

ไม่ด้อยไปกว่ายา lansoprazole 30 mg นอกจากนี้ vonoprazan มีประสิทธิภาพดีกว่าเมื่อใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วย CYP2C19 extensive metabolizers และกลุ่มหลอดอาหารอักเสบอย่างรุนแรง ทั้งยังไม่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์เมื่อมีการศึกษาต่อเนื่อง 8 สัปดาห์ (16, 18)

Hoshino และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพของยา vonoprazan ในการรักษาผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อยากกลุ่ม PPIs โดยให้ผู้ป่วยเริ่มยา vonoprazan 20 mg ต่อเนื่อง 4 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่อาการดีขึ้นจะได้รับ vonoprazan 10 mg จนครบ 8 สัปดาห์ พบว่าที่ 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับ vonoprazan 20 mg มีอัตราอาการดีขึ้นจากภาวะกรดไหลย้อนร้อยละ 87.5 ของผู้ป่วยทั้งหมด เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามความรุนแรงของโรคตาม Los Angeles classification พบว่า อัตราอาการดีขึ้นจากภาวะกรดไหลย้อนในผู้ป่วย grade A คือ ร้อยละ 100, grade B คือ ร้อยละ 85.7, grade C คือ ร้อยละ 90.9, และ grade D คือ ร้อยละ 66.7 เมื่อประเมินคะแนนความถี่ของการเกิดอาการกรดไหลย้อน (frequency scale for the symptoms of gastroesophageal reflux disease, FSSG) พบว่า ก่อนได้รับยา vonoprazan มีค่า FSSG เท่ากับ 8 ส่วนในวันแรกของการรับยา, วันที่ 2, 3, 4, และ 5 มีค่า FSSG เท่ากับ 3, 2, 1, 1 และ 1 ตามลำดับ ส่วนในวันที่ 6, 7, 14 และ 28 มีค่า FSSG เท่ากับ 0 ซึ่งคะแนนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) นอกจากนี้ การให้ vonoprazan 10 mg จนครบ 8 สัปดาห์ สามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของแผลบริเวณเยื่อหลอดอาหารร้อยละ 76.2 สรุปได้ว่า vonoprazan มีประสิทธิภาพสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อยากกลุ่ม PPIs (19)

แต่อย่างไรก็ตาม การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่รวบรวมการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมที่ปกปิดสองทาง เพื่อประเมินประสิทธิภาพ vonoprazan และยาในกลุ่ม PPIs ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะกรดไหลย้อน พบว่า ผลการรักษาต่อเนื่องใน 8 สัปดาห์ของกลุ่มผู้ป่วยที่รับยา vonoprazan 20 mg วันละ 1 ครั้ง มีประสิทธิภาพดีกว่ายา rabeprazole 20 mg 3.94 เท่า (95%CI, 1.15-14.03) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังมีประสิทธิภาพดีกว่า omeprazole 20 mg 2.71 เท่า (95%CI, 0.98-7.90) ดีกว่า lansoprazole 30 mg 2.4 เท่า (95%CI, 0.90-6.77) และดีกว่า Esomeprazole 20 mg 2.29 เท่า (95%CI, 0.79-7.06) แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทาง

สถิติ ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่หลอดอาหารอักเสบอย่างรุนแรง ผลการศึกษาส่วนใหญ่พบว่า vonoprazan มีประสิทธิภาพดีกว่ากลุ่ม PPIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (20)

การศึกษาข้างต้นยังไม่อาจให้ข้อสรุปอย่างชัดเจน เนื่องจากการศึกษาดังกล่าวเป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจาก 42 การศึกษา โดยคัดเลือกการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมปกปิดสองทางที่ได้รับการตีพิมพ์ในประเทศอังกฤษหรือญี่ปุ่น และคัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับยา vonoprazan หรือยาในกลุ่ม PPIs ในขนาดปกติที่ใช้ในการรักษา เมื่อศึกษาข้อมูลเพิ่มเติม พบว่า มีเพียง 2 การศึกษาจากประเทศญี่ปุ่นที่เปรียบเทียบยา vonoprazan กับยาในกลุ่ม PPIs ส่วนการศึกษาอื่นเป็นการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม PPIs กับยาในกลุ่ม H2-blocker ยาหลอก หรือเป็นการเปรียบเทียบยาแต่ละชนิดในกลุ่ม PPIs ด้วยกัน ดังนั้น การสรุปผลการศึกษาว่า ยา vonoprazan มีประสิทธิภาพในการรักษาสูงกว่ายาในกลุ่ม PPIs จึงยังไม่ชัดเจน รวมทั้งการศึกษาดังกล่าวไม่สามารถทำการวิเคราะห์หอคิมาณได้

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หอคิมาณเครือข่าย (network meta-analysis) ที่เปรียบเทียบผลสัมฤทธิ์ของการรักษาโดยอ้อม (indirect comparison) โดยรวบรวมการศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม 22 การศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา vonoprazan กับยากกลุ่ม PPIs และยาหลอกในการรักษากรดไหลย้อน พบว่า ยา vonoprazan 10 mg มีประสิทธิภาพสูงกว่ายา esomeprazole 10 mg 13.92 เท่า (95% CI 1.7-114.21) มีประสิทธิภาพสูงกว่ายา rabeprazole 10 mg 5.75 เท่า (95%CI 0.59-51.57) มีประสิทธิภาพสูงกว่ายา lansoprazole 15 mg 3.74 เท่า (95% CI 0.77-19.99) และมีประสิทธิภาพสูงกว่ายา omeprazole 10 mg 9.23 เท่า (95% CI 1.17-68.72) โดยสรุปคือ ประสิทธิภาพของยา vonoprazan ในการรักษากรดไหลย้อนสูงกว่ายากกลุ่ม PPIs บางชนิด (21) อย่างไรก็ตาม เมื่อวิเคราะห์เพิ่มเติม พบว่า การศึกษาข้างต้นเปรียบเทียบผลสัมฤทธิ์ของการรักษาโดยอ้อม เนื่องจากไม่มีหลักฐานทางตรง จึงใช้ตัวเปรียบเทียบรวมมาเชื่อมผลการศึกษา ซึ่งความน่าเชื่อถือของข้อมูลน้อยกว่าการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาทางตรง (direct comparison) นอกจากนี้ การศึกษายังไม่ได้สืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูล EMBASE ซึ่งเป็นฐานข้อมูลด้านการแพทย์และสาธารณสุขที่น่าเชื่อถือ

และไม่มีการแสดงผลความแตกต่างระหว่างการศึกษา (heterogeneity) โดยทั่วไปควรมีความแตกต่างระหว่างการศึกษาน้อยหรือไม่มี นอกจากนั้นการศึกษานี้ไม่แสดงรูปแบบการศึกษา ลักษณะของผู้ป่วย หรือปัจจัยที่ทำให้ผลการศึกษาดูขึ้นหรือแย้งลง (transitivity) ในแต่ละการศึกษา ทั้งช่วงความเชื่อมั่น (95% confidence interval) ของ odd ratios ในการศึกษาค่อนข้างกว้าง ซึ่งบ่งชี้ว่าเกิดความแปรปรวนของข้อมูลค่อนข้างมาก ดังนั้นจึงไม่สามารถสรุปผลได้ว่า vonoprazan มีประสิทธิภาพสูงกว่ายาในกลุ่ม PPIs ในการรักษากรดไหลย้อน

ในปี ค.ศ. 2020 มีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา vonoprazan กับยาในกลุ่ม PPIs ในการรักษากรดไหลย้อน โดยเป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือภิมานที่เปรียบเทียบการรักษาโดยตรง (direct comparison) โดยรวบรวมการศึกษาคัดลอกแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม 6 การศึกษา พบว่า ยา vonoprazan มีประสิทธิภาพสูงกว่า 1.06 เท่า (95%CI 0.99-1.13) และเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาสูงกว่า 1.08 เท่า (95%CI 0.96-1.22) เมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม PPIs แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาสรุปว่า ประสิทธิภาพยา vonoprazan ไม่ด้อยไปกว่ายาในกลุ่ม PPIs ในการรักษากรดไหลย้อน เมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบว่า ประสิทธิภาพยา vonoprazan สูงกว่ายาในกลุ่ม PPIs 1.14 เท่า (95%CI 1.06-1.22) ในการรักษากรดไหลย้อนของกลุ่มผู้ป่วยหลอดอาหารอักเสบอย่างรุนแรง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ความปลอดภัยในการใช้ยาของยา vonoprazan และยาในกลุ่ม PPIs มีความใกล้เคียงกัน (22)

การวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ระหว่างการใช้ยาในกลุ่ม P-CABs คือ vonoprazan 20 mg เทียบกับยาในกลุ่ม PPIs คือ lansoprazole 30 mg ในการรักษากรดไหลย้อนแบบเฉียบพลันในประเทศญี่ปุ่น โดยใช้แบบจำลองมาร์คอฟในการวิเคราะห์ ในระยะเวลา 12 เดือน พบว่าค่าใช้จ่ายโดยตรงของการใช้ยา lansoprazole 30 mg ต่อผู้ป่วยสูงกว่ายา vonoprazan 20 mg นอกจากนี้ จำนวนวันในการใช้ยา vonoprazan 20 mg น้อยกว่ายา lansoprazole 30 mg ในการรักษากรดไหลย้อน ดังนั้น การศึกษานี้สรุปว่า การใช้ยาในกลุ่ม P-CABs มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์กว่ายาในกลุ่ม PPIs ในการรักษาโรคกรดไหลย้อนแบบเฉียบพลัน (23)

สรุป

vonoprazan เป็นยาในกลุ่ม P-CABs ที่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์เร็วและยับยั้งการหลั่งกรดได้นานกว่ายาอื่นที่ศึกษาเปรียบเทียบ ทำให้เหมาะกับการรักษากรดไหลย้อนแบบอาการกำเริบเป็นครั้งคราว รวมถึงมีความคงตัวในกรด ทำให้ไม่ถูกทำลายโดยกรดในกระเพาะอาหาร ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยใช้ CYP3A4 เป็นหลักซึ่งต่างจากยาในกลุ่ม PPIs ที่ใช้ CYP2C19 ในการเปลี่ยนแปลงยา ซึ่งมีภาวะพิษฐานของยีนหลากหลาย ทำให้การตอบสนองต่อยา PPIs มีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล vonoprazan จึงสามารถหลีกเลี่ยงข้อจำกัดของยาในกลุ่ม PPIs ได้

การทบทวนวรรณกรรมดังกล่าวพบว่า ประสิทธิภาพยา vonoprazan ในการรักษากรดไหลย้อนในผู้ป่วยหลอดอาหารอักเสบไม่ด้อยกว่ายาในกลุ่ม PPIs ทั้งยา vonoprazan มีประสิทธิภาพดีเมื่อใช้ยาในผู้ป่วย CYP2C19 extensive metabolizers และกลุ่มหลอดอาหารอักเสบอย่างรุนแรงที่แบ่งตาม Los Angeles classification grade (ระดับ C/D) เมื่อเทียบกับ PPIs ยา vonoprazan มีประสิทธิภาพดีในผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อยา กลุ่ม PPIs

การวิเคราะห์หือภิมานแบบเปรียบเทียบการรักษาโดยตรง พบว่า ประสิทธิภาพยา vonoprazan ไม่ด้อยไปกว่ายาในกลุ่ม PPIs ในการรักษากรดไหลย้อน เมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบว่า ประสิทธิภาพยา vonoprazan สูงกว่ายาในกลุ่ม PPIs ในการรักษากรดไหลย้อนของกลุ่มผู้ป่วยหลอดอาหารอักเสบอย่างรุนแรง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ ยาในกลุ่ม P-CABs มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์กว่ายาในกลุ่ม PPIs ในการรักษาโรคกรดไหลย้อนแบบเฉียบพลัน แต่ในปัจจุบันการศึกษาด้านนี้ค่อนข้างจำกัด จึงยังไม่สามารถสรุปในด้านความคุ้มค่าของการรักษาได้อย่างชัดเจน ในด้านความปลอดภัยในการใช้ยาพบว่า มีความใกล้เคียงกันระหว่างยา vonoprazan และยาในกลุ่ม PPIs ส่วนอาการข้างเคียงที่รุนแรงจากการศึกษาดังกล่าวยังไม่พบ พบแต่เพียงการทำให้ระดับฮอร์โมน gastrin เพิ่มขึ้น ซึ่งยังไม่มียารักษาการเกิดเนื้องอกของต่อมไร้ท่อ อย่างไรก็ตามยังต้องมีการศึกษาถึงผลของยาในระยะยาวต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute technical

- review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1392-413.
2. Sandhu DS, Fass R. Current trends in management of gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver* 2018; 12: 7-16.
3. Muangchan N. Nonerosive reflux disease: pathophysiology and treatment guideline. *Thammasat Medical Journal* 2011; 11: 460-8.
4. Jung HK. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia: A systematic review. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 14-27.
5. De Giorgi F, Palmiero M, Esposito I, Mosca F, Cuomo R. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Acta otorhinolaryngolital* 2006; 26: 241-6.
6. Penman ID. Alimentary tract and pancreatic disease. In: Walker BR, Colledge NR, Ralston SH, Penman ID, editors. *Davidson's Principles and practice of medicine* 22nd ed. New York: Churchill Livingstone /Elsevier; 2014. p.865.
7. MacFarlane B. Management of gastroesophageal reflux disease in adults: a pharmacist's perspective. *Inter Pharm Res Pract* 2018; 7: 41-52.
8. Committee for the Preparation of Clinical Guidelines for Treating Gastroesophageal Reflux Disease Patients. Thailand GERD guideline 2020. Bangkok: Thai Neurogastroenterology and Motility Society; 2020.
9. Yang X, Li Y, Sun Y, Zhang M, Guo C, Mirza IA, et al. Vonoprazan: a novel and potent alternative in the treatment of acid-related diseases. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 302-11.
10. Oshima T, Miwa H. Potent potassium-competitive acid blockers: a new era for the treatment of acid-related diseases. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 334-44.
11. Garnock-Jones KP. Vonoprazan: first global approval. *Drug* 2015; 75: 439-43.
12. Vocenti® [package insert]. Japan: Takeda(Thailand) Ltd; 2018.
13. Otake K, Sakurai Y, Nishida H, Fukui H, Tagawa Y, Yamasaki H, et al. Characteristics of the novel potassium-competitive acid blocker vonoprazan fumarate (TAK-438). *Adv ther* 2016;33:1140-57.
14. Sugano K. Vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux disease: safety and clinical evidence to date. *Therap Adv Gastroenterol* 2018; 11: 1-14.
15. Hirotoishi E. The first-in-class potassium-competitive acid blocker, vonoprazan fumarate: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin pharmacokinet* 2016; 55: 409-18.
16. 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.
17. Ashida K, Sakurai Y, Nishimura A, Kudou K, Hiramatsu N, Umegaki E, et al. Randomised clinical trial: a dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 685-95.
18. Mori H, Suzuki H. Role of acid suppression in acid-related diseases: proton pump inhibitor and potassium competitive acid blocker. *J Neurogastroenterol Motil* 2019; 25: 6-14.
19. Hoshino S, Kawami N, Takenouchi N, Umezawa M, Hanada Y, Hoshikawa Y, et al. Efficacy of vonoprazan for proton pump inhibitor-resistant reflux esophagitis. *Digestion* 2017; 95: 156-61.
20. Miyazaki H, Igarashi A, Takeuchi T, Teng L, Uda A, Deguchi H, et al. Vonoprazan versus proton-pump inhibitors for healing gastroesophageal reflux diseases: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1316-28.

21. Miwa H, Igarashi A, Teng L, Uda A, Deguchi H, Tango T. Systematic review with network meta-analysis: indirect comparison of the efficacy of vonoprazan and protonpump inhibitors for maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol* 2009; 54: 718-29.
22. Cheng Y, Liu J, Tan X, Dai Y, Xie C, Li X, et al. Direct comparison of the efficacy and safety of vonoprazan versus proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2020. doi:10.1007/s10620-020-06141-5.
23. Habu Y. Vonoprazan versus lansoprazole for the Initial treatment of reflux esophagitis: a cost-effectiveness analysis in Japan. *Intern Med* 2019; 58: 2427-33.