

บทบาทของ Cladribine ในการรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง ในระยะกำเริบที่มีการดำเนินโรครุนแรง

เศรษฐพงศ์ ขจรไชยกูล

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งหรือ multiple sclerosis เป็นโรคที่เกิดจากเม็ดเลือดขาวชนิด B-lymphocyte และ T-lymphocyte ทำลาย myelin sheath ซึ่งทำให้การนำกระแสประสาทช้าลงและทำให้อวัยวะต่าง ๆ ทำงานผิดปกติ วิธีการรักษาเพื่อปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease-modifying therapy) เพื่อชะลอการดำเนินโรคและทำให้โรคมีระยะสงบยาวนานขึ้นจึงถูกนำมาใช้ โดยเลือกใช้ยาที่มีประสิทธิภาพในการลดเม็ดเลือดขาวชนิดดังกล่าวได้นานเป็นหลัก ปัจจุบัน แนวคิดการใช้ยาระยะสั้น แต่สามารถลดเม็ดเลือดขาวชนิดที่ก่อโรคได้นาน (immune reconstitution therapy) กำลังเป็นที่สนใจ cladribine จัดเป็นยาในกลุ่มนี้ และมีการนำมาใช้ในประเทศไทย บทความนี้จึงได้ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับ cladribine การศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยทั้งการทดลองทางคลินิกในระยะที่สามและการศึกษาในสภาพของการรักษาจริง ให้ผลการศึกษาที่สอดคล้องกัน คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยา cladribine มีระยะโรคสงบยาวนานขึ้น รอยโรคที่เกิดใหม่ในระบบประสาทมีน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อาการไม่พึงประสงค์ที่ควรระวัง คือ ทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำและเพิ่มโอกาสติดเชื้อมากขึ้น ดังนั้นจึงมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องและกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ ขนาดยาที่แนะนำคือ 3.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยแบ่งให้ 2 รอบการรักษาและห่างกัน 1 ปี แต่ละรอบการรักษาควรได้ยา 1.75 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยแบ่งให้ 2 สัปดาห์ ก่อนให้ยาในรอบการรักษาที่ 2 ควรมีการตรวจวัดจำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนเพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

คำสำคัญ: คลาดริบีน โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง โรคเอ็มเอส

Roles of Cladribine as a Treatment for Relapsing-remitting Multiple Sclerosis

Setthaphong Khajornchaikul

Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

Abstract

Multiple sclerosis results from B-lymphocyte and T-lymphocyte white blood cells destroying myelin sheath resulting in slowing conduction of nerve impulses that eventually causes malfunction of organs. The disease-modifying therapy for slowing progressing and extending longer periods of remission was used by mainly choosing the medications with the efficacy in reducing those white blood cells for a long period. Immune reconstitution therapy is presently an interesting concept on providing short-term medication but having the ability to reduce pathogenic white blood cells for a longer time. Cladribine is a medication in this group and currently being used in Thailand. This article reviews related literatures on cladribine. From the study on its efficacy and safety profile in phase 3 clinical trial and real-world study, the results are consistent, i.e., patients receiving cladribine tablets have a longer remission stage and less new lesions in the nerve system than those receiving placebo. Two adverse drug reactions to be cautious are neutropenia and increased chance of infection. Therefore, it is contraindicated in patients with immune deficiency and those with infection. The recommended dose is 3.5 milligrams per kilogram in two treatments one year apart – each receiving 1.75 milligrams per kilogram in 2 weeks. Prior to the second treatment, the number of white blood cells should be counted to prevent severe adverse drug reactions.

Keywords: cladribine, multiple sclerosis, MS disease

บทนำ

ยา cladribine เป็นยากลุ่ม purine analogue ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ adenosine deaminase ยานี้ได้รับการรับรองให้ใช้รักษา hairy cell leukemia ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 เป็นต้นมา (1) ต่อมาในปี ค.ศ. 2009 ได้มีความสนใจในการศึกษาฤทธิ์ของยานี้ในการรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis: MS) เนื่องจากมีฤทธิ์ในการทำลายทั้ง T-lymphocyte และ B-lymphocyte จนกระทั่งในปี ค.ศ. 2010 มีการศึกษาพบว่า cladribine มีประสิทธิภาพในการรักษา MS ในระยะกำเริบที่มีการดำเนินโรครุนแรง (aggressive relapsing-remitting multiple sclerosis หรือ

aggressive RRMS) และยังมี การศึกษาต่อยอดผล การศึกษาเดิมทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย ตลอดมา จนในปี ค.ศ. 2019 cladribine ได้อนุมัติอย่างเป็นทางการจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้ ใช้รักษา MS ในระยะกำเริบที่มีการดำเนินโรครุนแรง

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคปลอกประสาท ของระบบประสาทส่วนกลางของประเทศไทย ปี พ.ศ. 2561 (ค.ศ. 2018) ได้แนะนำให้ใช้ cladribine เป็นยารักษาผู้ป่วย กลุ่ม RRMS เช่นกัน แต่ในขณะนั้น cladribine ยังไม่มี จำหน่ายในประเทศไทย ยานี้ได้รับการขึ้นทะเบียนและมี จำหน่ายในประเทศไทยเมื่อปี ค.ศ. 2020 นอกจากนี้ยังมี

การศึกษารวบรวมข้อมูลต่อเนื่องทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้รักษาผู้ป่วยในสภาพจริงจนถึงปี ค.ศ. 2021 ที่แสดงให้เห็นว่า cladribine มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพียงพอที่จะใช้เป็นยาชนิดแรกในผู้ป่วยกลุ่ม RRMS ซึ่งเป็นผลดีกับผู้ป่วยเพราะทำให้มีตัวเลือกในการรักษา RRMS ที่เป็นชนิดรับประทานที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยนอกเหนือจาก fingolimod ที่เป็นยาที่มีข้ออยู่เพียงชนิดเดียว (2)

เนื่องจาก cladribine เพิ่งได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษา MS และยังไม่มีการศึกษาการใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย ดังนั้น บทความนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลการใช้ cladribine ในแง่ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และเภสัชวิทยาของยาในการรักษา RRMS เพื่อเป็นข้อมูลแก่แพทย์และเภสัชกรที่สนใจใช้ cladribine ในการรักษา RRMS ต่อไป

พยาธิกำเนิดของของโรค MS

MS จัดเป็นโรคในกลุ่ม demyelinating disease ซึ่งมีการทำลาย myelin sheath (2) สาเหตุการเกิดโรค MS ยังไม่ทราบแน่ชัดในปัจจุบัน แต่เชื่อว่าเกิดจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันโดยเฉพาะ T-lymphocyte และ B-lymphocyte ต่อปัจจัยภายนอก เช่น การติดเชื้อไวรัสบางชนิด ภาวะพร่องหรือภาวะขาดวิตามินดี เป็นต้น แล้วส่งผลให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อในระบบประสาทส่วนกลาง และเกิดการทำลาย myelin sheath โดยปกติ myelin sheath เป็นปลอกหุ้ม axon nerve ซึ่งช่วยทำให้การส่งสัญญาณประสาทเกิดได้ดีขึ้น การอักเสบบริเวณดังกล่าวส่งผลให้เกิดการนำกระแสประสาทที่ผิดปกติจนทำให้อวัยวะปลายทางของกระแสประสาททำงานผิดปกติ เนื่องจาก myelin sheath กระจายอยู่ทั่วระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ สมองและไขสันหลัง ดังนั้นอาการแสดงที่พบจึงมีความหลากหลาย ขึ้นกับรอยโรคที่เกิดที่ตำแหน่งใด เช่น หากเส้นประสาทไขสันหลังอักเสบจะทำให้เกิดอาการแขนขาอ่อนแรง เป็นต้น

กลไกการเกิด MS เกิดจากเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte ทั้ง T-lymphocyte และ B-lymphocyte ได้รับการกระตุ้นให้ออกมาจากต่อมน้ำเหลืองผ่านเข้ามายังระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้เกิดการอักเสบและทำลาย myelin sheath ส่งผลให้การนำกระแสประสาทได้ช้าลงและอวัยวะส่วนปลายของเส้นประสาททำงานผิดปกติ ดังที่กล่าวไว้

ข้างต้น อาการดังกล่าวมักบรรเทาหรือหายเองได้ เนื่องจากเมื่อการอักเสบบริเวณเส้นประสาทลดลงหรือหยุดการอักเสบ ร่างกายจะซ่อมแซม myelin sheath ให้กลับมาทำงานปกติ แต่เมื่อมีการอักเสบบริเวณเดิมซ้ำกันหลายครั้ง การซ่อมแซมจะไม่สมบูรณ์ ทำให้การนำกระแสประสาทผิดปกติอย่างถาวรจนนำไปสู่ภาวะทุพพลภาพในเวลาต่อมา

แม้ว่าจะไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริงของโรค แต่ปัจจัยที่อาจมีส่วนทำให้เกิดโรค MS มีดังนี้ 1) เชื้อชาติ โรคนี้มักพบในกลุ่มคนผิวขาวมากกว่าคนเอเชียหรือแอฟริกา โดยพบอุบัติการณ์การเกิดโรคสูงในชาวอเมริกา ยุโรป และออสเตรเลีย 2) พันธุกรรม ผู้ที่มียีน *HLA-DRB1*15* หรือยีนอื่นที่มี linkage disequilibrium กับยีน *HLA-DRB1*15* มีความเสี่ยงในการเกิดโรค MS สูงขึ้น 3) การติดเชื้อ Epstein-Barr virus (EBV) เพิ่มโอกาสในการเกิด MS มากขึ้น 4) ระดับ vitamin D ในเลือดต่ำ 5) เพศหญิงมีโอกาสเป็นโรคนี้นี้มากกว่าเพศชาย 3 เท่า และ 6) ปัจจัยอื่น ๆ เช่น การสูบบุหรี่ การมีโรคอ้วนในช่วงเด็กหรือวัยรุ่น มีส่วนเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด MS ได้ (3,4)

การวินิจฉัยโรคและอาการแสดง

การวินิจฉัยโรค MS ทำได้ด้วยการใช้ MRI (magnetic resonance imaging) ร่วมกับการฉีดสารทึบสีขาวแม่เหล็กไฟฟ้า Gadolinium (Gd+) ทั้งแบบ T1-weighted และแบบ T2-weighted บริเวณส่วนที่แสดงอาการ เช่น สมอง ไขสันหลังเพื่อให้ได้ข้อมูลตำแหน่ง จำนวน และขนาดของรอยโรค นอกจากนี้ยังมีการตรวจเฉพาะซึ่งทำร่วมด้วยเพื่อการวินิจฉัยโรค เช่น การถ่ายภาพจอประสาทตา การตรวจการมองเห็น การตรวจลานสายตา การตรวจการนำกระแสประสาท เป็นต้น ตลอดจนการตรวจอาการแสดงของผู้ป่วย เช่น อาการชา อาการเกร็ง การตรวจกำลังกล้ามเนื้อ การทรงตัว การทดสอบปฏิกิริยารีเฟล็กซ์ รวมถึงการตรวจน้ำไขสันหลังเพื่อแยกโรคที่เกิดจากการติดเชื้ออื่น เช่น เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) ออกจากโรค MS (2,5,6,7)

ปกติแล้วการดำเนินโรค MS จะมีการกำเริบเป็นระยะและมีช่วงที่โรคสงบ ช่วงที่มีอาการกำเริบอาจเกิดอาการแสดงรูปแบบเดิมหรือรูปแบบใหม่ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของการอักเสบในช่วงนั้น ช่วงอาการกำเริบโดยเฉลี่ยจะเกิดขึ้นปีละ 1-2 ครั้ง โดยมักเกิดขึ้นในช่วงปีแรกและลดจำนวนหรือเกิดห่างครั้งลงในช่วงหลัง เมื่อหายจากช่วง

กำเริบ ผู้ป่วยบางรายอาจฟื้นตัวกลับมาใช้ชีวิตได้ตามปกติ บางรายอาจพัฒนาไปสู่ความพิการ ระยะของการดำเนินโรคสามารถแบ่งได้ตามรูปแบบของการเกิดโรคได้ดังนี้

1. ระยะที่ 1 คือ relapsing remitting MS หรือ RRMS เป็นระยะเริ่มต้นของโรค โดยระยะนี้จะมีการกำเริบและสงบสลับกันไป ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเริ่มด้วยระยะดังกล่าวและพัฒนาต่อเป็นระยะที่ 2

2. ระยะที่ 2 คือ secondary progressive MS หรือ SPMS ระยะนี้มีอาการแสดงทางระบบประสาทชัดเจนกว่าเดิม โดยอาจเกิดอาการแบบเดิมที่เคยเกิดในระยะ RRMS หรือเกิดอาการรูปแบบใหม่ นอกจากนี้ยังมีระยะ primary progressive MS หรือ PPMS คือ มีอาการแสดงของโรคมาตั้งแต่เริ่มต้น โดยไม่มีระยะกำเริบและสงบนำมาก่อนและพัฒนาไปจนอาการรุนแรงมากขึ้นจนนำไปสู่ความพิการในอนาคต (2,8)

แนวทางการรักษา

การรักษาโรค MS มุ่งเน้นไปเพื่อป้องกันการกำเริบของโรค เนื่องจากทุกครั้งที่มีการกำเริบ ปลอกประสาทและเส้นประสาทจะถูกทำลายจนไม่สามารถฟื้นตัวกลับมาเป็นปกติ จนทำให้เกิดทุพพลภาพได้มากที่สุด เมื่อเกิดการกำเริบจะต้องรีบรักษาเพื่อลดการอักเสบให้เร็วที่สุดเพื่อป้องกันไม่ให้เส้นประสาทถูกทำลาย การรักษาต่อมาคือ การรักษาเพื่อบรรเทาอาการแสดงที่เกิดขึ้นเพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น โดยสามารถแบ่งได้ 2 แบบ คือ

1. การรักษาตามอาการ เช่น หากมีอาการปวดตามเส้นประสาท trigeminal ให้รักษาด้วยยา carbamazepine หรือหากมีอาการปวดแสบปวดร้อน อาจให้ยาในกลุ่มยาต้านเศร้าหรืออาจให้ยาในกลุ่มยาเสพติด (narcotics) ได้ หากมีอาการเกร็งให้รักษาด้วยยาลดอาการเกร็งกล้ามเนื้อ เช่น baclofen, tizanidine, diazepam, clonazepam เป็นต้น

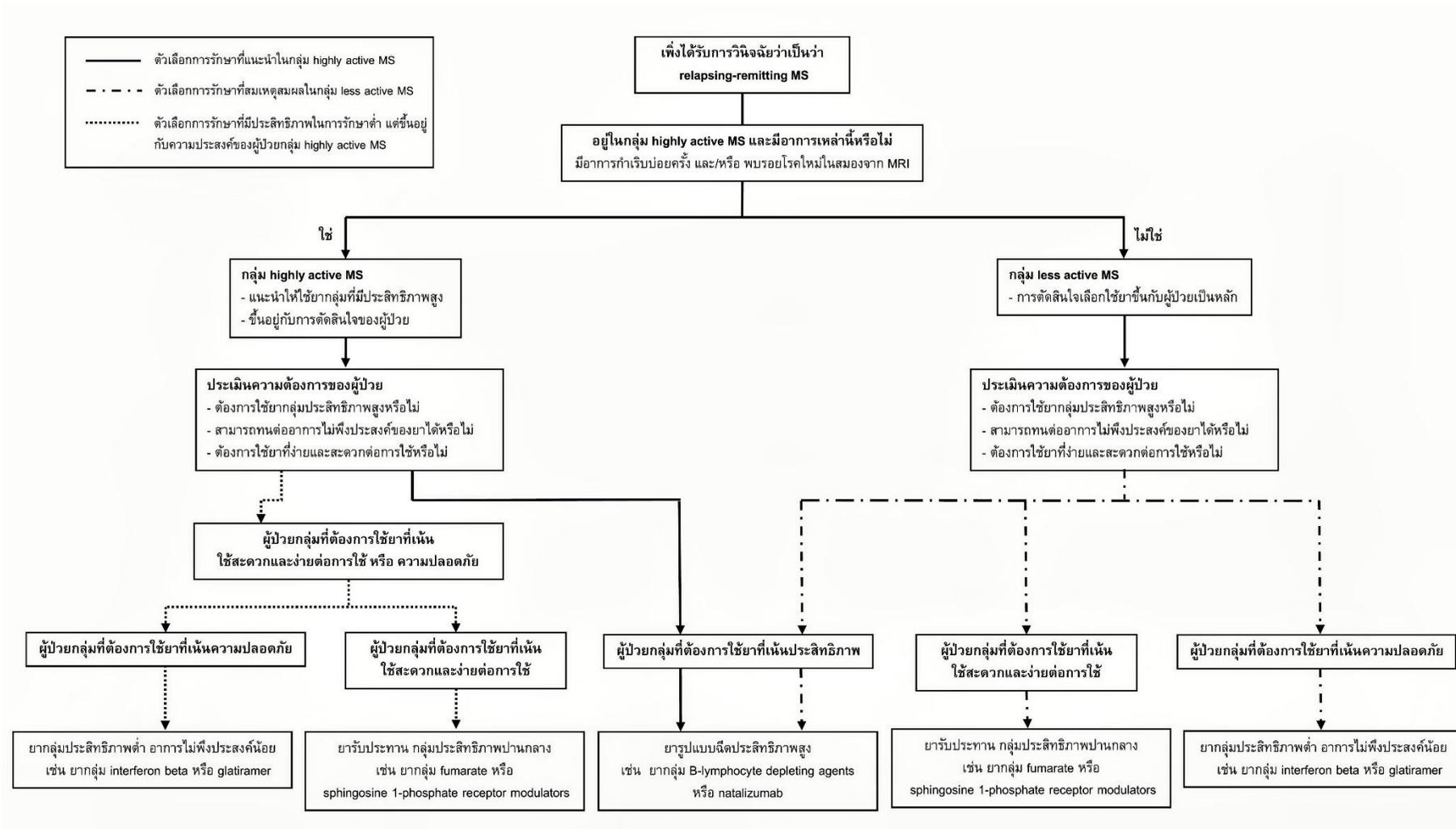
2. การรักษาแบบจำเพาะแบ่งย่อยได้ 2 แบบ ดังนี้

2.1 การรักษาอาการกำเริบเฉียบพลัน รักษาโดยให้ยากลุ่ม corticosteroids เช่น methylprednisolone เพื่อยับยั้งการอักเสบของปลอกประสาทอย่างรวดเร็ว เพื่อไม่ให้เส้นประสาทบริเวณนั้นถูกทำลายจนเกิดรอยโรคที่จะพัฒนาไปสู่การทุพพลภาพในอนาคต หากยากลุ่ม corticosteroids ไม่ได้ผล สามารถใช้วิธีเปลี่ยนถ่ายพลาสมา (plasmapheresis) เพื่อนำเอาสารก่อการอักเสบออก และให้

ยา immunoglobulin (IVIG) ในกรณีที่ไม่มีตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่ม corticosteroids หรือการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา

2.2 การรักษาเพื่อปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease-modifying therapy หรือ DMT) เป็นการให้ยาเพื่อชะลอการดำเนินโรค ลดจำนวนครั้งของการกำเริบ ชะลอและลดการเกิดรอยโรคสะสมซึ่งจะนำไปสู่การทุพพลภาพในอนาคต และทำให้มีช่วงโรคสงบยาวนานขึ้น จากการศึกษาพบว่ายิ่งให้ยากลุ่มนี้เร็วยิ่งมีผลดีกับผู้ป่วย เนื่องจากหาก myelin sheath ถูกทำลายในระยะแรกจะมีการซ่อมแซมตัวเอง แต่หากถูกทำลายอย่างต่อเนื่องจนไม่สามารถซ่อมแซมตัวเองได้เหมือนเดิม และเกิดเป็นรอยแผลเป็นที่ระบบประสาทส่วนกลางจนส่งกระแสประสาทผิดปกติ จะนำมาสู่การทำงานของอวัยวะปลายทางที่ผิดปกติและพิการในที่สุด (2,9)

การเลือกใช้ยาในกลุ่ม DMT จะเลือกตามลักษณะของผู้ป่วยแต่ละราย ขึ้นอยู่กับความพร้อมของร่างกายและระยะของการดำเนินโรคเป็นหลัก (รูปที่ 1) มีการศึกษาพบว่า หากเริ่มการรักษาด้วย DMT เร็ว จะช่วยลดอัตราการกำเริบและการพิการในอนาคตได้ การเลือกใช้ DMT ในกรณีที่ผู้ป่วยอายุน้อย โรคอยู่ในระยะ RRMS ที่มีประวัติกำเริบบ่อย หรือ การตรวจด้วย MRI พบรอยโรคใหม่มากขึ้น จะเลือกให้ยาที่มีประสิทธิภาพสูง เช่น natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab แต่เนื่องจากยาในกลุ่มนี้มักมีผลไม่พึงประสงค์ คือ ทำให้ภูมิคุ้มกันทำงานลดลงตามกลไกการออกฤทธิ์ของยา โดยเฉพาะผลต่อเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte (lymphopenia) ทำให้การเลือกให้ยาต้องประเมินความพร้อมของร่างกายและภาวะการติดเชื้อ หากมีการติดเชื้ออยู่ เช่น ไวรัสตับอักเสบบีและซี วัณโรค ควรรักษาให้หายหรือลดระดับเชื้อไวรัสให้มากที่สุดก่อนเริ่มยา กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการกำเริบรุนแรงไม่มากและสามารถรับประทานยาเองได้ อาจพิจารณาเป็นยาชนิดรับประทาน เช่น dimethyl fumarate หรือ fingolimod กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการกำเริบไม่รุนแรงและมีรอยโรคในระบบประสาทส่วนกลางน้อย อาจพิจารณาเริ่มด้วยยากลุ่ม interferon beta หรือ glatiramer acetate ซึ่งมีประสิทธิภาพต่ำสุดเมื่อเทียบกับยากลุ่มอื่น แต่มีความปลอดภัยสูงเนื่องจากทำให้ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำน้อยกว่ายากลุ่มอื่น จึงลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ ในส่วนของวัยเจริญพันธุ์ควรหลีกเลี่ยงการใช้ teriflunomide



รูปที่ 1. แนวทางการรักษาและการเลือกใช้อายในกลุ่ม DMT (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 10)

ยากลุ่ม lymphocyte-depleting agents ได้แก่ ocrelizumab, rituximab, ofatumumab, alemtuzumab

ยากลุ่ม fumarates ได้แก่ dimethyl fumarate, diroximel fumarate, monomethyl fumarate

ยากลุ่ม sphingosine 1-phosphate receptor modulators ได้แก่ fingolimod, siponimod, ozanimod

และ cladribine เนื่องจากมีรายงานว่าทำให้ทารกพิการในครรภ์ การเลือกใช้ cladribine จะสงวนไว้ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการกำเริบของโรคในขณะที่ยังใช้ยา DMT ตัวอื่นอยู่หรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยา DMT อื่นได้ (2,9,10)

ปัจจุบันยาในกลุ่ม DMT มีหลายชนิด ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 1 นอกจากการรักษาแบบ DMT แล้ว ปัจจุบันมีแนวคิดการรักษาที่เรียกว่า IRT (immune reconstitution therapy) ซึ่งเป็นการให้ยาในระยะสั้นแต่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันในระยะยาวทั้งกระบวนการลดจำนวนการเพิ่มจำนวน และการสร้างใหม่ของ lymphocyte เพื่อลดผลข้างเคียงที่เกิดจากยา (11)

กลไกการออกฤทธิ์ของยา cladribine

cladribine มีโครงสร้างทางเคมี คือ 2-chloro-2'-deoxyadenosine หรือ 2-CdA ซึ่งคล้ายกับ deoxyadenosine ที่เป็นหนึ่งในเบสเริ่มต้นในกระบวนการสังเคราะห์ DNA แต่บางส่วนของโครงสร้าง purine ถูกแทนที่ด้วย chlorine (Cl) ที่ตำแหน่ง 2 จึงช่วยให้ยาไม่ถูกทำลายโดย enzyme deaminase ส่งผลให้ระดับยาในเซลล์สูงขึ้น (12,13) และมีผลให้ขัดขวางกระบวนการสังเคราะห์และซ่อมแซม DNA โดยพบว่า เมื่อยา cladribine เข้าไปในเซลล์จะยังอยู่ในรูปที่ไม่มีฤทธิ์ (inactive) จะต้องมีการเติมหมู่ฟอสเฟตด้วยเอนไซม์ deoxycytidine kinase (DCK) เพื่อให้ได้ 2-CdA triphosphate (2-CdATP) ซึ่งอยู่ในรูปที่มีฤทธิ์ (active form) ของ cladribine เอนไซม์ DCK มีมากทั้งใน T-lymphocyte และ B-lymphocyte แต่มีน้อยในเซลล์อื่น ๆ

นอกจากนี้ยังพบว่าใน T-lymphocyte และ B-lymphocyte มีเอนไซม์ 5' Nucleotidase (5'NTase) น้อยเช่นกัน ซึ่งเอนไซม์ดังกล่าวมีหน้าที่กำจัดยา โดยเปลี่ยนยาจากรูปที่มีฤทธิ์เป็นรูปที่ไม่มีฤทธิ์ ส่งผลช่วยให้มียาในรูปที่มีฤทธิ์ใน T-lymphocyte และ B-lymphocyte มากขึ้น (14,15) ยาจึงมีความจำเพาะต่อเซลล์ดังกล่าว โดยเฉพาะอย่างยิ่ง CD4+ T-lymphocyte ซึ่งมักมีส่วนในการก่อโรคในระยะกำเริบและ CD8+ T-lymphocyte ซึ่งมักมีส่วนในการก่อโรคในระยะเรื้อรัง (16)

ยาในรูปที่มีฤทธิ์จะเข้าไปรบกวนกระบวนการสังเคราะห์และซ่อมแซม DNA ของ lymphocyte โดยมีผลทั้งในเซลล์ที่กำลังแบ่งตัวและยังไม่แบ่งตัว ในเซลล์ที่กำลังแบ่งตัว 2-CdATP จะเข้าไปแย่งกับ adenosine

triphosphate (ATP) ทำให้เกิด DNA ที่มีความผิดปกติ เมื่อมีการสะสม DNA ที่มีความผิดปกติมากขึ้น จะไปกระตุ้น factor p53 และ cytochrome C ใน mitochondria ซึ่งเป็นกลไกการกำจัดเซลล์ที่ผิดปกติของร่างกาย มีผลทำให้เกิดการตายของเซลล์ (apoptosis) ต่อไป การตายของเซลล์เกิดในรูปแบบ phagocytosis (การกำจัดเซลล์โดยการกลืนกิน) การกำจัดเซลล์ผิดปกติในรูปแบบนี้มักใช้ระยะเวลานานกว่าในรูปแบบการสลายของเซลล์ (cell lysis) ส่งผลให้กัจะเห็นผลของยาต้องใช้เวลาเป็นระยะเป็นสัปดาห์หรือเป็นเดือน นอกจากนี้ยังพบว่า ยามีผลต่อ memory B-lymphocyte มากกว่า naïve B-lymphocyte ที่ยังอยู่ในไขกระดูก ซึ่งมีผลดี คือ เมื่อเกิดการติดเชื้อจะยังมี naïve B-lymphocyte จากไขกระดูกออกมาช่วยกำจัดเชื้อโรค ซึ่งทำให้ช่วยลดโอกาสการเกิดติดเชื้อฉวยโอกาส (1)

เภสัชจลนศาสตร์ของยา cladribine

การดูดซึม: หลังจากรับประทานยา cladribine 10 mg ยามี bioavailability ร้อยละ 40 และมีการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้อย่างรวดเร็วเมื่อรับประทานตอนท้องว่าง โดยระยะเวลาระดับยาสูงสุดในเลือด (Tmax) อยู่ที่ 0.5 ชั่วโมง (0.5-1.5 ชั่วโมง) เมื่อรับประทานหลังอาหารที่มีไขมันสูง Tmax เท่ากับ 1.5 ชั่วโมง (1-3 ชั่วโมง) แต่ไม่มีผลต่อปริมาณยาที่ดูดซึมได้และประสิทธิภาพในการรักษา (12)

การกระจายยา: ยามีค่าปริมาตรของการกระจาย (volume of distribution) อยู่ที่ 480-490 ลิตร ยามีการกระจายตัวเข้าไปในเซลล์ได้ดี และมีการจับกับโปรตีนร้อยละ 20 อัตราส่วนในการกระจายตัวเข้าไปในน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid) อยู่ที่ 0.25 เท่าเมื่อเทียบกับปริมาณยาในเลือด (12,13,14,18)

การขจัดยา: ยา cladribine ร้อยละ 90 ถูกขจัดผ่านทางตับในรูปไม่เปลี่ยนแปลงและไม่ผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 แต่ผ่านทางเอนไซม์ deoxyadenosine kinase และ 5'-Nucleotidase ซึ่งอยู่ภายในเซลล์ ค่าครึ่งชีวิตในรูป 2-Cd AMP อยู่ที่ 15 ชั่วโมง ส่วน 2-Cd ATP อยู่ที่ 10 ชั่วโมง

ค่าการขจัดยาทางไตของ cladribine คือ 22.2 L/h และค่าการขจัดยาทางอื่นที่ไม่ใช่ไต (non renal clearance) เท่ากับ 23.4 L/h ในส่วนที่ไม่ผ่านไตจะถูกขับออกผ่านตับและถูกกำจัดในรูปส่วนประกอบของสาย DNA หรือใน lymphocyte ที่ตายแล้วในรูป 2-Cd ATP (12)

ตารางที่ 1. ประสิทธิภาพและอาการข้างเคียงของยาในกลุ่ม DMT (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 9)

ยา	กลไก	วิธีการบริหารยา	การลดลงของอัตราการกลับมาเป็นใหม่ใน 1 ปี	อาการข้างเคียงที่พบบ่อย
ยากลุ่มแรกๆที่ควรเลือกใช้				
glatiramer acetate	synthetic polypeptides	การฉีดใต้ผิวหนัง	ร้อยละ 30	ปฏิกิริยาเฉพาะที่ฉีด เช่น บวม หน้าแดง เจ็บแน่นหน้าอก ใจสั่น หายใจลำบาก
interferon beta1a	recombinant protein	การฉีดใต้ผิวหนัง การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ	ร้อยละ 32	ปฏิกิริยาเฉพาะที่ฉีด เช่น บวม อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ ภาวะโลหิตจาง การทำงานของต่อมไทรอยด์ผิดปกติ ระดับเอนไซม์ transaminase ในตับเพิ่มสูงขึ้น อ่อนเพลีย
interferon beta1b	recombinant protein	การฉีดใต้ผิวหนัง	ร้อยละ 34	เหมือน interferon beta1a
pegylated interferon beta1a	pegylated recombinant protein	การฉีดใต้ผิวหนัง	ร้อยละ 35	เหมือน interferon beta1a
teriflunomide	pyrimidine synthesis inhibitor	ยารับประทาน	ร้อยละ 34	ปวดหัว ถ่ายเหลว ผม่วง ติดเชื้อง่าย การรับรู้ความรู้สึกแปร่งเปลี่ยนไป(paresthesia) เม็ดเลือดขาวต่ำ
dimethyl fumarate	NRF2 agonist	ยารับประทาน	ร้อยละ 49	หน้าแดง ระดับเอนไซม์ transaminase ในตับเพิ่มสูงขึ้น เม็ดเลือดขาวต่ำ
ยาที่ควรเลือกใช้เป็นกลุ่มที่สอง				
fingolimod	S1P inhibitor	ยารับประทาน	ร้อยละ 54	หัวใจเต้นช้า ความดันโลหิตสูง เม็ดเลือดขาวต่ำ บวม เพิ่มโอกาสการเกิดมะเร็งผิวหนัง
alemtuzumab	monoclonal anti-CD52 antibody	การฉีดเข้าเส้นเลือดดำ	ร้อยละ 52	เม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ immune glomerulonephritis เพิ่มโอกาสการเกิดมะเร็งผิวหนัง มะเร็งไทรอยด์
cladribine	purine analogue	ยารับประทาน	ร้อยละ 58	เม็ดเลือดขาวต่ำ ผื่นขึ้น ศีรษะล้าน เพิ่มโอกาสการเกิดมะเร็งบางชนิด
ocrelizumab	monoclonal anti-CD20 antibody	การฉีดเข้าเส้นเลือดดำ	ร้อยละ 45	เม็ดเลือดขาวต่ำ ลดระดับ immunoglobulin ในเลือด เพิ่มโอกาสการเกิดมะเร็งบางชนิด
natalizumab	monoclonal anti-VLA4 antibody	การฉีดเข้าเส้นเลือดดำ	ร้อยละ 69	เพิ่มโอกาสการติดเชื้อ ปฏิกิริยาแพ้ progressive multifocal leukoencephalopathy

ขนาดยา

จากการศึกษาทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย ขนาดยา cladribine ที่แนะนำสำหรับใช้รักษา

RRMS คือ 3.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมตลอดระยะเวลาการรักษา 2 ปี โดยแบ่งเป็น 2 รอบการรักษา แต่ละรอบการรักษาห่างกัน 1 ปี รอบการรักษาที่หนึ่งจะได้ยา

cladribine ขนาด 1.75 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ผู้ป่วยจะได้รับยาครั้งละ 2 สัปดาห์ต่อรอบการรักษา โดยเริ่มยาครั้งแรกจะได้รับยาไป 1 สัปดาห์ คิดเป็น 0.875 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ครั้งที่ 2 ให้ในเดือนถัดไปและได้รับยาในขนาดเท่าครั้งแรก (เนื่องจากผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายมีเพียงหนึ่งยี่ห้อ คือ Mavenclad® ขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัมเท่านั้น) และแบ่งให้ยาวันละครั้ง จำนวนวันที่ได้รับยาต่อครั้งอาจได้ยา 4-5 วันต่อครั้งเท่านั้น หากลิ้มรับประทานยาไม่ควรเพิ่มขนาดยาในวันถัดไปเพื่อชดเชย แต่ให้ยึดจำนวนวันของการรักษาออกไปแทน (2) ขนาดยาที่แนะนำปรับตามน้ำหนักตัวแสดงอยู่ในตารางที่ 2

รอบการรักษาที่ 2 จะเริ่มขึ้นในปีถัดไป หากไม่มีข้อจำกัดหรือข้อห้ามใช้ เช่น มีจำนวน lymphocyte น้อยกว่า 800 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ในกรณีที่มีข้อจำกัดในการใช้ สามารถชะลอการให้ยาไปได้จนถึง 6 เดือนจนกว่าจำนวน lymphocyte จะมากกว่า 800 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรก่อนเริ่มรอบการรักษาใหม่ (12) แต่หากยังไม่สามารถเพิ่มจำนวน lymphocyte จนถึงจำนวนดังกล่าว ไม่แนะนำให้ใช้ยาต่อ เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อมากกว่าประโยชน์ที่ได้รับจากผลการรักษา

การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ

การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา cladribine ไม่ได้ทำในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี ผู้ที่อายุมากกว่า 65 ปี ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง (creatinine clearance น้อยกว่า 60 mL/min) และผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลางจนถึงรุนแรง

(Child-Pugh score มากกว่า 6) จึงไม่แนะนำให้ใช้ยา cladribine ในประชากรกลุ่มดังกล่าว (12,13)

ข้อห้ามใช้

ยา cladribine มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV เนื่องจากมีผลลดจำนวน T-lymphocyte โดยเฉพาะ CD4+ และ CD8+ ทำให้ผู้ป่วย HIV มีระดับ CD4+ น้อยลงยิ่งขึ้น ส่งผลให้เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสได้มากขึ้น นอกจากนี้ยังไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยติดเชื้อวัณโรคและไวรัสตับอักเสบบีที่ยังรักษาไม่หายขาด หรือในกรณีที่ไม่สามารถจดจำจำนวนไวรัสตับอักเสบบีและซีได้ (12,13) ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันอยู่ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ร่วมด้วย เนื่องจากจะไปเสริมฤทธิ์ยาทำให้ lymphocyte ต่ำและทำให้ติดเชื้อง่าย (12,13)

สตรีมีครรภ์ไม่ควรใช้ยา cladribine เนื่องจากยาไปยับยั้งการสังเคราะห์ DNA ส่งผลให้ทารกในครรภ์เกิดวิรูปได้ ดังนั้นหากจำเป็นต้องใช้ยานี้ควรปรึกษาแพทย์เพื่อวางแผนการใช้ยาและควบคุมกำเนิดทั้งหญิงและชาย จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ยานี้ทำให้ตัวอ่อนตาย (embryo-lethal) ในหนูเพศเมียและก่อให้เกิดวิรูปในหนู (พบในกรณีที่ให้ยาแก่หนูเพศผู้ด้วย) และกระต่าย (11) ดังนั้นควรคุมกำเนิดทั้งหญิงและชายอย่างน้อย 6 เดือนนับจากการได้รับยาครั้งสุดท้าย ในปัจจุบัน ยังไม่มีข้อมูลว่า ยา cladribine ขับออกทางน้ำนมหรือไม่ จึงไม่แนะนำให้สตรีที่อยู่ในช่วงให้นมบุตรใช้ยานี้ หากจำเป็นต้องใช้ยา ควรงดให้นมบุตรจนครบ 1 สัปดาห์นับตั้งแต่ได้รับยาครั้งสุดท้ายในรอบการรักษา (12)

ตารางที่ 2. จำนวนเม็ดยา Mavenclad® ในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวต่อสัปดาห์ ในแต่ละรอบการรักษา (12)

น้ำหนัก (กิโลกรัม)	ขนาดยา (จำนวนเม็ด Mavenclad® 10 มิลลิกรัม)	
	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 2
40-49	40 มิลลิกรัม (4 เม็ด)	40 มิลลิกรัม (4 เม็ด)
50-59	50 มิลลิกรัม (5 เม็ด)	50 มิลลิกรัม (5 เม็ด)
60-69	60 มิลลิกรัม (6 เม็ด)	60 มิลลิกรัม (6 เม็ด)
70-79	70 มิลลิกรัม (7 เม็ด)	70 มิลลิกรัม (7 เม็ด)
80-89	80 มิลลิกรัม (8 เม็ด)	70 มิลลิกรัม (7 เม็ด)
90-99	90 มิลลิกรัม (9 เม็ด)	80 มิลลิกรัม (8 เม็ด)
100-109	100 มิลลิกรัม (10 เม็ด)	90 มิลลิกรัม (9 เม็ด)
≥110	100 มิลลิกรัม (10 เม็ด)	100 มิลลิกรัม (10 เม็ด)

หมายเหตุ ไม่มีข้อมูลการศึกษาการใช้ยาในผู้ที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 40 กิโลกรัม (12)

อาการข้างเคียง

ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte ต่ำเกิดขึ้นในร้อยละ 20-25 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา โดยมักเกิดในช่วง 2 เดือนแรกหลังจากการได้รับยา ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเกิด lymphopenia ใน grade 3 (lymphocyte < 500-200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) มีผู้เกิด lymphopenia ใน grade 4 (lymphocyte < 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) น้อยกว่าร้อยละ 1 และสามารถกลับเข้าสู่ภาวะปกติหรือ lymphopenia ใน grade 1 ได้ภายใน 9 เดือนหลังจากได้ยาครั้งสุดท้าย (11) ทั้งนี้ เพื่อหลีกเลี่ยงความรุนแรงจากภาวะดังกล่าว ก่อนให้ยาควรตรวจจำนวน lymphocyte ก่อน โดยครั้งแรกก่อนเริ่มรักษาจำนวน lymphocyte ควรอยู่ในระดับปกติ เมื่อเริ่มยา cladribine ไปแล้ว ควรติดตามระดับ lymphocyte ในช่วงเดือนที่ 2 และ 6 หากพบว่ามีระดับ lymphocyte ต่ำกว่า 500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ควรติดตามอย่างใกล้ชิดจนกว่าระดับ lymphocyte จะเข้าสู่ปกติ นอกจากนี้ จำนวน lymphocyte ก่อนให้ยาครั้งที่ 2 ควรมีมากกว่า 800 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร หากมีน้อยกว่าเกณฑ์ที่กำหนด ควรเลื่อนการให้ยาออกไปจนกว่าจะถึงเกณฑ์ที่กำหนด แต่ไม่ควรเกิน 6 เดือน

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ใช้ยามีรายงานการติดเชื้อเริ่มที่ริมฝีปากและงูสวัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงที่มี lymphocyte น้อยกว่า 500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ดังนั้นก่อนเริ่มการรักษา ควรตรวจสอบประวัติผู้ป่วยว่าเคยติดเชื้อ herpes zoster หรือเคยได้รับวัคซีน herpes zoster หรือมีภูมิคุ้มกัน herpes zoster มาก่อนหรือไม่ รวมถึง varicella zoster และ hepatitis virus หากไม่เคย ควรได้รับวัคซีนจนครบก่อน 4-6 สัปดาห์ก่อนเริ่มยา และควรติดตามระดับ lymphocyte อย่างต่อเนื่อง หากเริ่มน้อยกว่า 500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ควรติดตามอาการติดเชื้อ herpes zoster อย่างใกล้ชิด ควรเริ่มยาป้องกัน herpes zoster เมื่อ lymphocyte น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร นอกจากนี้ยังมีรายงานการติดเชื้อวัณโรคด้วย แต่พบน้อยมาก ดังนั้นก่อนเริ่มการรักษา ควรตรวจการติดเชื้อที่ไม่แสดงอาการหรืออยู่ในระยะหลบซ่อน เช่น วัณโรค ไวรัสตับอักเสบบี และไวรัสตับอักเสบบี โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่ยังไม่เคยได้รับวัคซีนหรือไม่มีภูมิคุ้มกันเชื้อดังกล่าว หากพบการติดเชื้อดังกล่าวควรรักษาให้หายขาดหรือกดจำนวนไวรัสให้ได้น้อยที่สุดก่อนเริ่มการให้ยา cladribine (13)

การศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่รับยา cladribine ร้อยละ 11.8 เกิดผื่นและอาการแพ้ยา โดยกลุ่มที่ได้ยาหลอกเกิดอาการดังกล่าวร้อยละ 8.4 กลุ่มที่ได้รับยา cladribine เกิดอาการไวต่อยาอย่างรุนแรงร้อยละ 0.4 ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาหลอกเกิดอาการดังกล่าวร้อยละ 0.3 (12)

นอกจากนี้ยังมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ เช่น ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง การศึกษาในสัตว์ทดลองที่ได้รับยา cladribine ในขนาดสูงในระยะยาว ไม่พบว่ายามีส่วนทำให้เกิดมะเร็ง การศึกษาแบบ cohorts ในผู้ป่วยที่รับยา cladribine เป็นยาตัวเดียวในการรักษา (monotherapy) พบอัตราการเกิดมะเร็งไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่ยังไม่สามารถบอกได้แน่ชัดว่า ยา cladribine ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับเกิดมะเร็ง ดังนั้นก่อนเริ่มยา ควรให้ข้อมูลด้านความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งกับผู้ป่วยด้วย

อันตรกิริยาระหว่างยา

ในการใช้ cladribine ควรหลีกเลี่ยงการรับประทานร่วมกับยาอื่น อย่างน้อยควรใช้ห่างกันมากกว่า 3 ชั่วโมงขึ้นไปเพื่อป้องกันไม่ให้ยาอื่นเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ hydroxypropyl ibetadex แล้วทำให้เพิ่ม bioavailability ของ cladribine โดยปกติแล้ว hydroxypropyl betadex เป็นสารที่ช่วยเพิ่มการละลายของยา (15) นอกจากนี้ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ cladribine ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันอื่น อย่างไรก็ตาม การใช้ corticosteroid ในระยะสั้นสามารถให้ร่วมกับ cladribine ได้

มีการศึกษาพบว่า cladribine เป็นสารตั้งต้น (substrate) ของ BCRP (breast cancer resistant protein) และ P-glycoprotein ดังนั้นอาจต้องระวังการใช้ร่วมกับยาที่เป็น BCRP inhibitor เช่น elthrombopag หรือยาที่เป็น BCRP inducer เช่น corticosteroid และ P-glycoprotein inducer เช่น rifampicin St. John's Wort เป็นต้น (12)

ผู้หญิงที่ใช้ยากุมกำเนิดอาจต้องใช้วิธีการคุมกำเนิดอื่นร่วมด้วยในช่วงการรักษาจนถึงอย่างน้อย 4 สัปดาห์หลังหยุดยาเมื่อสุดท้าย เนื่องจาก cladribine อาจลดประสิทธิภาพของยากุมกำเนิดแบบฮอร์โมนได้ (15)

ประสิทธิภาพของยา

การศึกษาของ cladribine ที่เป็นการศึกษาขนาดใหญ่และมีความสำคัญในการนำมากำหนดข้อบ่งใช้ในการรักษา RRMS มีดังนี้ ในปี ค.ศ. 2005 มีการศึกษาแบบ

randomized, double-blind, placebo-controlled ชื่อ Cladribine Tablets Treating Multiple Sclerosis Orally (CLARITY) ในผู้ป่วย RRMS จำนวน 1326 คน การศึกษาแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มยาหลอกจำนวน 437 คน กลุ่มที่ได้ยา cladribine ขนาดยาสะสมตลอดระยะเวลาการศึกษา 3.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และ 5.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม จำนวน 433 คนและ 456 คน ตามลำดับ การศึกษาแบ่งให้ยาเป็น 2 รอบการรักษาในระยะเวลาการศึกษา 2 ปี รอบการรักษาแรกผู้ป่วยจะได้รับยาในสัปดาห์ที่ 1 และสัปดาห์ที่ 5 รอบการรักษาที่ 2 จะเริ่มขึ้นปีถัดไปโดยจะได้รับยาในสัปดาห์ที่ 1 และสัปดาห์ที่ 5 เช่นกัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่อยู่ในการศึกษานี้เป็นผู้ที่มีการกำเริบของโรครมาแล้วอย่างน้อย 1 ครั้งในรอบปี โดย 2 ใน 3 ของผู้ป่วยยังไม่เคยได้รับยากลับ DMT และมีค่าเฉลี่ยของ Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) เท่ากับ 3

ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 3.5 และ 5.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมมีอัตราการกำเริบของโรครายปี (annualized relapse rate) คือ 0.14 และ 0.15 ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (พบที่ 0.33) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) ความเสี่ยงของการกำเริบของโรคที่ลดลง (relative risk reduction) ของ cladribine ขนาด 3.5 และ 5.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เท่ากับร้อยละ 57.6 และ 54.5 เมื่อเทียบกับยาหลอก สัดส่วนผู้ป่วยที่ไม่มีการกำเริบของโรคที่ 96 สัปดาห์ คือ ร้อยละ 79.7 ในกลุ่มที่ได้รับยา cladribine 3.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมซึ่งมากกว่าร้อยละ 60.7 ในกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) และ Hazard ratio (HR) ของอัตราการเกิดความพิการของกลุ่มที่ได้ cladribine คือ 0.67 (95% CI 0.48-0.93, $P = 0.018$) เมื่อเทียบกับยาหลอก (19, 20)

ผลการตรวจจำนวนรอยโรคด้วย MRI พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา cladribine 3.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม มีจำนวนรอยโรคใหม่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอกทั้งรอยโรคแบบ T1W Gd+ และ active T2W lesion กลุ่มที่ได้รับยา cladribine ขนาด 3.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมมีการลดลงของรอยโรคแบบ T1W Gd+ ร้อยละ 86 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ส่วนจำนวน active T2W lesion ลดลงร้อยละ 73 เมื่อพิจารณาจากทั้งแบบ T1W Gd+ และ active T2W lesion ร่วมกันพบว่าการลดลงร้อยละ 74 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก การศึกษาพบว่า ยา cladribine ขนาด 5.25 มิลลิกรัมต่อ

กิโลกรัมมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาในขนาด 3.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมมากนัก แต่กลับมีผลไม่พึงประสงค์ คือลดระดับเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte มากกว่า

ต่อมาในปี ค.ศ. 2008 การวิจัยต่อยอดจากการศึกษา CLARITY เดิม (CLARITY Extension) ไปอีก 2 ปีหลังจากการให้ยาครบ 2 รอบตามการรักษาเดิม ผู้ที่เดิมได้รับยาหลอกจะได้รับยา cladribine ขนาด 3.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม กลุ่มที่เดิมได้ยา cladribine จะถูกสุ่มแยกให้ได้รับ cladribine ขนาด 3.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมหรือยาหลอกในสัดส่วน 2 ต่อ 1 พบว่า ผู้ที่ได้รับยา cladribine ขนาด 3.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวในทั้ง 2 การศึกษา (CLARITY และ CLARITY Extension) หรือได้ยารวม 7.0 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวตลอด 4 ปีของการศึกษามีอัตราการกำเริบของโรครายปี 0.10 (95% CI 0.06-0.13) โดยมีผู้ที่ปลอดการกำเริบตลอด 4 ปีของการศึกษาที่ร้อยละ 81.2 ส่วนผู้ที่ได้ยา cladribine ขนาด 3.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวรายใหม่ใน CLARITY Extension (ได้รับยาหลอกในการศึกษา CLARITY เดิม) มีอัตราการกำเริบของโรครายปี 0.15 (95% CI 0.09-0.21) โดยมีผู้ที่ปลอดการกำเริบตลอด 4 ปีของการศึกษาที่ร้อยละ 75.6 เมื่อคำนวณความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ลดลง (relative risk reduction) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่ได้รับ cladribine ใน 2 ปีแรกและตามด้วยยาหลอก 2 ปีหลังและกลุ่มที่ได้รับยา cladribine ตลอดระยะเวลา 4 ปีของการศึกษา (RR 0.65, 97.5 % CI 0.39-1.08) แต่ผลไม่พึงประสงค์กลับพบมากกว่า เมื่อประเมินทั้งด้านประสิทธิภาพและผลไม่พึงประสงค์ที่ได้รับ จึงสรุปได้ว่า ระยะเวลาการรักษาเพียง 2 ปีมีประโยชน์มากกว่า (21)

ผลการวิจัยข้างต้นศึกษาประโยชน์ของยา cladribine ด้านการลดการกำเริบของโรคและการเกิดรอยโรคใหม่ จึงมีการศึกษาต่อยอดเพื่อศึกษาผลของยา cladribine ในผู้ป่วยที่พบรอยโรคแต่ยังไม่พบอาการแสดงโดยศึกษาผลของ cladribine ต่อระยะเวลาใช้ในการเกิดอาการทางคลินิกที่บ่งชี้ว่าเป็น MS (CDMS หรือ clinical definite multiple sclerosis) การศึกษาแบบ randomized, placebo-controlled เป็นเวลา 96 สัปดาห์ที่ชื่อว่า Oral Cladribine in Early multiple sclerosis (ORACLE) ต้องยุติลงตั้งแต่ช่วงแรกของการศึกษา แต่ผลการศึกษาสามารถสรุปได้ว่า cladribine ในขนาด 3.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมสามารถชะลอการดำเนินโรคจากระยะไม่มีอาการไปเป็น

ระยะที่แสดงอาการได้ (Hazard ratio 0.33, 95% CI 0.21-0.51 ; P < 0.0001) (14,22,23) แต่เนื่องจากการศึกษานี้ถูกยุติลงก่อน จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าสามารถให้ยา cladribine ในการชะลอการเกิดโรคได้

ปี ค.ศ. 2020 มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ cladribine เปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม DMT อื่น โดยใช้ข้อมูลจากการศึกษา CLARITY มาจับคู่ตัวอย่างด้วย propensity score กับตัวอย่างใน Italian multicenter database (i-MuST) ซึ่งรวบรวมผู้ป่วยจำนวน 3,150 คนที่ใช้ยาในกลุ่ม DMT ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ใช้ cladribine มีอัตราการกำเริบของโรครายปีต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้ยา interferon (relapse ratio [RR] = 0.48; P < 0.001), glatiramer acetate (RR = 0.49; P < 0.001) และ dimethyl fumarate (RR = 0.6; P = 0.001) และมีอัตราการกำเริบของโรครายปีใกล้เคียงกับยา fingolimod (RR = 0.74; P = 0.24) แต่มีค่าอัตราการกำเริบของโรครายปีสูงกว่า natalizumab (RR = 2.13; P = 0.014) จากผลการศึกษาสรุปได้ว่า cladribine มีประสิทธิภาพที่ดีกว่า interferon, glatiramer acetate, และ dimethyl fumarate (24)

การศึกษา network meta-analysis ที่รวบรวมการศึกษาจากฐานข้อมูล Medline, Embase และ Central database จำนวน 44 การศึกษา เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ cladribine กับ DMT อื่นทั้งหมด 12 ชนิด ผลการศึกษาสรุปได้ว่า cladribine มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเทียบเท่ากับยาอื่นในกรณีที่ใช้รักษา RRMS หรือกรณีที่ผู้ป่วยมีการกำเริบของโรคมากกว่า 2 ครั้งใน 1 ปีที่ผ่านมาและอยู่ในระหว่างการรักษา (25)

ต่อมาในปี ค.ศ. 2022 มีการศึกษาเกี่ยวกับ cladribine โดยใช้ข้อมูลจากการรักษาผู้ป่วยในสภาพจริง (real world data) หลายการศึกษา การศึกษาในประเทศเยอรมันนี้พบว่า ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ cladribine ในสภาพการรักษาจริงมีความใกล้เคียงกับที่พบในการวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3 (26) นอกจากนี้ยังพบว่า

cladribine มีคุณสมบัติเป็น semi-selective immune-reconstitution therapy (IRT) คือ หลังจากได้รับยาจะทำให้โรคสงบได้ หลังจากนั้นสามารถให้ยาเป็นช่วงสั้น ๆ โดยไม่ต้องให้ยาต่อเนื่องเหมือนยา DMT อื่น (27) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาจาก Moser และคณะ (28) ส่วนการศึกษาของประเทศอิตาลีในผู้ป่วย 243 คนที่ได้รับ cladribine 22 เดือนพบว่า ร้อยละ 64 ของผู้ป่วยที่ใช้ยาไม่พบหลักฐานการกำเริบของโรคหรือ No Evidence of Disease Activity-3 (NEDA-3) นั่นคือไม่พบอาการกำเริบ ไม่พบความผิดปกติที่เพิ่มขึ้น และไม่พบผลการตรวจ MRI ที่แย่งลง นอกจากนี้ยังพบว่า cladribine มีประสิทธิภาพที่ดีกว่ายา DMT ชนิดอื่น จึงควรพิจารณาใช้ในช่วงแรกของการรักษา MS (29)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาว่า cladribine สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยในผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนา (COVID-19) เนื่องจากไม่มีผลรบกวนประสิทธิภาพของยาที่ใช้รักษาการติดเชื้อ COVID-19 หรือต่อวัคซีนที่ใช้ป้องกันการติดเชื้อ COVID-19 (28,30)

แนวทางในประเทศไทย

Cladribine ได้รับการรับรองข้อบ่งใช้ในการใช้รักษา RRMS จากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2019 และจาก European Medicines Agency ในปี ค.ศ. 2017 และได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2563 แต่ยังคงเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงไม่มีการประเมินความคุ้มค่าตามหลักการประเมินของยาในบัญชียาหลักแห่งชาติที่ใช้คะแนน ISaF เป็นเกณฑ์ตัดสิน (31) ดังนั้นผู้นิพนธ์จึงพิจารณายานี้โดยอ้างอิงข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรม (32,33,34,35) และเปรียบเทียบกับยาที่มีคุณสมบัติและข้อบ่งใช้ใกล้เคียงกัน คือ fingolimod และ natalizumab ผลการเปรียบเทียบคะแนน ISaF ของยาทั้ง 3 ชนิดได้ผลตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3. คะแนนความคุ้มค่าตามเกณฑ์การประเมิน ISaF (36)

	cladribine	fingolimod	natalizumab
ISaF	0.7570	0.7125	0.6750
ราคากลางต่อหน่วย (บาท)	ไม่มีข้อมูล	2,201.14	ไม่มีข้อมูล
ราคาจำหน่ายในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิแห่งหนึ่งต่อหน่วย (บาท)	102,295	2,621	71,993
ราคาประมาณต่อปี (บาท)	1,022,950	956,665	863,916

จากตารางที่ 3 คะแนน ISaE ของ cladribine สูงกว่าคะแนนของยา fingolimod และ natalizumab แต่ยานี้ยังไม่ได้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติและไม่มีการกำหนดราคากลางที่ชัดเจน ดังนั้นราคาต่อหน่วยจึงค่อนข้างสูงกว่ายาอื่น ทำให้มีการใช้ยาดังกล่าวน้อยทั้งที่มีประสิทธิภาพดีเมื่อพิจารณาจากหลักฐานทางการแพทย์และจากคะแนน ISaE ดังนั้นผู้จำหน่ายจึงเสนอแนะให้แพทย์หรือเภสัชกรผู้เชี่ยวชาญพิจารณาเสนอ cladribine ให้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ จ. (2) เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาที่มีประสิทธิภาพที่สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้ดีขึ้น

สรุป

cladribine ในขนาด 3.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยโรค MS ในระยะกำเริบที่มีการดำเนินโรครุนแรง ช่วยลดอัตราการกำเริบได้อย่างน้อยในระยะ 2 ปี หลังจากได้รับยาครั้งสุดท้าย และชะลอการเกิดความพิการได้ ก่อนเริ่มยาควรมีการตรวจจำนวน lymphocyte และไม่ควรใช้ในากลุ่มผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ติดเชื้อ HIV หรือผู้ที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกันอื่นร่วมด้วย เพราะยาจะมีผลทำให้ lymphocyte ต่ำโดยเฉพาะอย่างยิ่ง CD4+ T-lymphocyte ทั้งนี้ ก่อนใช้ยา ควรตรวจการติดเชื้อที่สามารถหลบซ่อนโดยไม่แสดงอาการได้ เช่น วัณโรค งูสวัด ไวรัสตับอักเสบบี และซี หากพบต้องรักษาให้หายขาดหรือลดจำนวนไวรัสให้ได้มากที่สุดก่อนเริ่มยา หากไม่พบควรโรคดังกล่าวมาก่อน ควรฉีดวัคซีนป้องกันก่อนอย่างน้อย 4-6 สัปดาห์ก่อนเริ่มยา cladribine นอกจากนี้ยังห้ามใช้ยา cladribine ในสตรีมีครรภ์เนื่องจากอาจทำให้ทารกเกิดวิรูปได้ในกลุ่มวัยเจริญพันธุ์ควรมีการคุมกำเนิดก่อนและหลังได้รับยาครั้งสุดท้ายอย่างน้อย 6 เดือน หลังเริ่มยาควรมีการติดตามระดับ lymphocyte ในเดือนที่ 2 และเดือนที่ 6 หลังเริ่มยาในแต่ละรอบการรักษา หากพบว่ามียาในระดับน้อยกว่า 500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ควรติดตามอย่างใกล้ชิดและเริ่มยาป้องกัน herpes zoster เมื่อพบว่าต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

เอกสารอ้างอิง

1. Johnston JB. Mechanism of action of pentostatin and cladribine in hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011; 52 Suppl 2: 43-5

2. Neurological Institute of Thailand. Clinical practice guidelines: Multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. Bangkok: Thana Place; 2018.
3. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, Rocca MA. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4: 43.
4. Dobson R, Giovannoni G. multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol* 2019; 26: 27-40.
5. Hurwitz BJ. The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes. *Ann Indian Acad Neurol* 2009; 12: 226-30.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018; 17: 162-73.
7. Laule C, Vavasour IM, Kolind SH, Li DK, Traboulsee TL, Moore GR, MacKay AL. Magnetic resonance imaging of myelin. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 460-84.
8. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: A review. *JAMA* 2021 Feb; 325: 765-79.
9. Olek MJ, Mowry E. Disease-modifying therapies for multiple sclerosis: Pharmacology, administration, and adverse effects [online]. 2022 [cited May 5, 2022]. Available form: www.uptodate.com/contents/disease-modifying-therapies-for-multiple-sclerosis-pharmacology-administration-and-adverse-effects
10. Olek MJ, Mowry E. Initial disease-modifying therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis [online]. 2022; [cited May 5, 2022]. Available form: www.uptodate.com/contents/initial-disease-modifying-therapy-for-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-in-adults
11. Giovannoni G, Mathews J. Cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: A clinician's review. *Neurol Ther* 2022; 11: 571-95.
12. European Medicines Agency. Mavenclad® [online]. 2020 [cited May 9, 2022]. Available form: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_en.pdf

13. Merck Serono. Mavenclad 10 mg tablets [online]. 2022 [cited May 9, 2022] Available form: www.medicines.org.uk/emc/product/8435/smpc
14. Giovannoni G. Cladribine to treat relapsing forms of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2017; 14: 874-87.
15. Deeks ED. Correction to: cladribine tablets: A review in relapsing MS. *CNS Drugs* 2019; 33: 193.
16. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, Zalewski L, Albor C, Schmierer K. Both cladribine and alemtu zumab may effect MS via B-cell depletion. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017; 4: e360.
17. Qasrawi A, Bahaj W, Qasrawi L, Abughanimeh O, Foxworth J, Gaur R. Cladribine in the remission induction of adult acute myeloid leukemia: where do we stand?. *Ann Hematol* 2019; 98: 561-79.
18. Micromedex®. Cladribine [online]. 2020 [cited May 18, 2022]. Available from: www.micromedexsolution.com
19. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, et al. CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 416-26.
20. Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRibine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler* 2011; 17: 578-93.
21. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler* 2018; 24: 1594-1604.
22. Leist TP, Comi G, Cree BA, Coyle PK, Freedman MS, Hartung HP, et al. oral cladribine for early MS (ORACLE MS) Study Group. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 257-67.
23. AlJumah M, Alkhawajah MM, Qureshi S, Al-Thubaiti I, Ayoub O, Bohlega SA, et al. Cladribine tablets and relapsing-remitting multiple sclerosis: A pragmatic, narrative review of what physicians need to know. *Neurol Ther* 2020; 9: 11-23.
24. Signori A, Saccà F, Lanzillo R, Maniscalco GT, Signoriello E, Repice AM, et al. Cladribine vs other drugs in MS: Merging randomized trial with real-life data. *Neurol-Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7: e878. doi: 10.1212/NXI.0000000000000878.
25. Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2018 ; 34: 1361-71.
26. Pfeuffer S, Rolfes L, Hackert J, Kleinschnitz K, Ruck T, Wiendl H, et al. Effectiveness and safety of cladribine in MS: Real-world experience from two tertiary centres. *Mult Scler* 2022; 28: 257-68.
27. Rolfes L, Pfeuffer S, Huntemann N, Schmidt M, Su C, Skuljec J, et al. Immunological consequences of cladribine treatment in multiple sclerosis: A real-world study. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 64: 103931. doi: 10.1016/j.msard.2022.103931
28. Moser T, Ziemssen T, Sellner J. Real-world evidence for cladribine tablets in multiple sclerosis: further insights into efficacy and safety. *Wien Med Wochenschr* 2022; 172: 365-72.
29. Petracca M, Ruggieri S, Barbuti E, Ianniello A, Fantozzi R, Maniscalco GT, et al. Predictors of cladribine effectiveness and safety in multiple sclerosis: A real-world, multicenter, 2-year follow-up study. *Neurol Ther* 2022; 11: 1193-208.
30. Inshasi JS, Alfahad S, Alsaadi T, Hassan A, Zein T, Mifsud VA, et al. Position of cladribine tablets in the management of relapsing-remitting multiple

- sclerosis: An expert narrative review from the United Arab Emirates. *Neurol Ther* 2021; 10: 435-54.
31. Pisonthi C, Nithima S, Worasuda Y. ISafE and the evidence-based approach for essential medicines selection in Thailand. *Essent Drugs Monit* 2005; 34: 18-9.
 32. Micromedex®. Fingolimod [online]. 2020 [cited Nov 8, 2022]. Available from: www.micromedexsolutions.com
 33. Micromedex®. Natalizumab [online]. 2020 [cited Nov 8, 2022]. Available from: www.micromedexsolutions.com
 34. Fingolimod [online]. 2020 [cited Nov 8, 2022]. Available from: www.uptodate.com/contents/fingolimod-drug-information?search=fingolimod&source=panel_search_result&selectedTitle=1~17&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.
 35. Natalizumab [online]. 2020 [cited Nov 8, 2022]. Available from: www.uptodate.com/contents/natalizumab-drug-information?search=natalizumab&source=panel_search_result&selectedTitle=1~36&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.
 36. Ministry of Public Health. National drug information: Median price [online]. 2019 [cited Nov 8, 2022]. Available from: [/ndi.fda.moph.go.th/drug_value](http://ndi.fda.moph.go.th/drug_value).