ผลระยะยาวของยา Proton Pump Inhibitors

The Long-term Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors

อรนิภา วงศ์สีลโชติ
คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

ปัจจุบันยากลุ่ม Proton Pump Inhibitors (PPIs) มีการใช้อย่างแพร่หลาย โดยมีข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันและรักษาโรคระบบทางเดินอาหาร เนื่องจากมีงานวิจัยสนับสนุนข้อมูลทางด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย จึงเป็นยาที่ถูกนำมาใช้เป็นอันดับแรก อย่างไรก็ตาม ผลระยะยาวของยานี้ยังไม่เป็นที่ทราบกันดี ขณะที่การสั่งใช้ยากลุ่ม PPIs ในผู้ป่วยจำนวนมากก็เป็นการใช้ในระยะยาว จึงควรมีการทบทวนรวบรวมข้อมูลด้านความปลอดภัยของการใช้ยากลุ่ม PPIs ระยะยาวเพื่อให้มั่นใจในความปลอดภัยและใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลมากขึ้น

ยากลุ่ม PPIs ออกฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ H^+/K^+ ATPase (proton pump) ที่ cytoplasmic membrane ของ parietal cell ในกระเพาะอาหารแบบถาวร ยกเว้นยา Rabeprazole ซึ่งยับยั้ง proton pump แบบไม่ถาวร ค่าครึ่งชีวิตของยากลุ่ม PPIs จะสั้นแต่ผลการลดกรดของยากลุ่ม PPIs มักมากกว่า 24 ชั่วโมงเนื่องจากร่างกายต้องใช้เวลาในการสร้างเอ็นไซม์ H^+/K^+ ATPase ขึ้นใหม่ โดยใช้เวลาในการสร้างเอ็นไซม์ใหม่เฉลี่ยประมาณ 18 ชั่วโมง ผลการออกฤทธิ์ที่ยาวนานนี้จึงเป็นผลให้ยากลุ่ม PPIs มีประสิทธิภาพในการลดกรดที่สูงกว่ายาลดกรดกลุ่มอื่นๆ ซึ่งไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง proton pump เช่น Histamine-2 Receptor Antagonists (H2RAs)

ด้านความปลอดภัยของการใช้ยากลุ่ม PPIs พบว่า ผลข้างเคียงในระยะสั้นไม่รุนแรง ได้แก่ ปวดศีรษะ ท้องเสีย ปวดท้อง แน่นท้อง คลื่นไส้ และอาเจียน เป็นต้น แต่หากใช้ยากลุ่ม PPIs ในระยะยาว อาจส่งผลทำให้เสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือทำให้โรคที่เป็นอยู่มีอาการแย่ลงได้ ดังนี้

ผลต่อระบบทางเดินอาหาร การใช้ยากลุ่ม PPIs ระยะยาวมีผลต่อระบบทางเดินอาหารหลากหลาย ได้แก่

- เกิดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารมากกว่าปกติเมื่อหยุดใช้ยา ปัญหานี้เกิดจากการปรับตัวของร่างกาย สามารถเกิดได้ในผู้ที่ใช้ยาติดต่อกันนาน 8 สัปดาห์หรือมากกว่า[1,2] จึงควรระวังอย่าให้เกิดสภาพขาดยาไม่ได้ขึ้น
- เกิดการติดเชื้อในทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อ *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. และ *Clostridium difficile* ซึ่งเป็นเชื้อที่มักไม่ทนต่อกรดในกระเพาะอาหาร เมื่อมีกรดในกระเพาะอาหารน้อย เชื้อเหล่านี้จึงมีโอกาสเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว[3,4,5] จึงควรระวังเรื่องความสะอาดของอาหาร
- กรดในกระเพาะอาหารช่วยในการดูดซึมสารอาหารหลายตัว ที่สำคัญได้แก่ วิตามินบี 12 แคลเซียม แมกนีเซียม และเหล็ก การที่มีกรดน้อยเป็นเวลานานจึงทำให้เสี่ยงต่อการขาดสารอาหารเหล่านี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง

ในผู้ที่กินอาหารที่มีวิตามินหรือเกลือแร่เหล่านี้น้อย[6] แม้ว่าอุบัติการณ์การขาดสารอาหารเหล่านี้อย่างชัดเจนในผู้ที่ใช้ยา PPIs จะมีไม่มาก แต่การที่ร่างกายได้รับสารอาหารที่จำเป็นเหล่านี้ในปริมาณต่ำเป็นเวลานานน่าจะส่งผลให้ร่างกายอ่อนแอลงกว่าปกติ ควรพิจารณาเสริมสารอาหารเหล่านี้อย่างเหมาะสม ไม่มากหรือน้อยเกินไป

ผลต่อไต ผลจากหลายการศึกษาในประชากรจำนวนมากพบว่าการใช้ยา PPIs เป็นระยะเวลานานอาจส่งผลต่อการทำงานของไต ทั้งทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังและทำให้การดำเนินของโรคแย่ลง รวมถึงอาจพัฒนาไปเป็น end stage renal disease (ESRD) ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ H2RAs ประมาณ 30% และมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาลดการหลั่งกรดใดๆ ประมาณ 80% ดังนั้นในการใช้ PPIs เป็นเวลานานจึงควรมีการติดตามค่าการทำงานของไตหรือ GFR (glomerular filtration rate)[7,8,9]

ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด จากงานวิจัยในผู้ป่วยโรคทางเดินอาหารที่ต้องใช้ยาลดการหลั่งกรดเป็นเวลานานโดยเฉพาะอย่างยิ่ง GERD พบว่า ยากลุ่ม PPIs สามารถเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) ในขณะที่ยากลุ่ม H2RAs ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย[10,11,12] อย่างไรก็ตาม ผลเสียนี้ไม่ชัดเจนในกรณีการใช้ยา PPIs ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเกล็ดเลือด ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะผลเสียไม่มากพอที่จะบดบังผลดีจากยาต้านการแข็งตัวของเกล็ดเลือด

ผลต่อระบบทางเดินหายใจ ผลการวิจัยการใช้ยา PPIs เป็นเวลานาน ด้านทางเดินหายใจยังไม่ชัดเจน งานวิจัยล่าสุด เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ใช้ยา PPIs จำนวน 160,000 คน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีลักษณะใกล้เคียงกันแต่ไม่ได้ใช้ยาโดยใช้วิธีจับคู่เป็นรายบุคคลจำนวน 160,000 คน เท่ากัน พบว่า ผู้ที่ใช้ยา PPIs มีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคปอดอักเสบชุมชน (community acquired pneumonia) มากกว่าอยู่ประมาณ 67% แต่เมื่อตรวจดูประวัติการเจ็บป่วย 30 วัน ก่อนการใช้ยาในกลุ่มผู้ใช้ยา PPIs แล้วเป็นโรคปอดอักเสบชุมชนพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้เคยเป็นโรคนี้อยู่ก่อนแล้ว โดยมีอัตราการเกิดโรคนี้ในระยะ 30 วัน ก่อนการใช้ยาสูงกว่าอัตราการเกิดโรคนี้ในระยะก่อนหน้าไปอีก (มากกว่า 30 วัน ก่อนการเริ่มใช้ยา) อยู่ 92% ในขณะที่อัตราการเกิดโรคนี้ในระยะ 30 วันหลังการเริ่มใช้ยาสูงกว่าอัตราการเกิดโรคนี้ในระยะก่อนหน้าไปอีก (มากกว่า 30 วัน ก่อนการเริ่มใช้ยา) เพียง 19% ผู้วิจัยจึงสรุปว่า การที่ผู้ที่ใช้ยา PPIs มีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคปอดอักเสบชุมชนมากกว่าผู้ไม่ใช้อยู่ประมาณ 67% นั้นน่าจะมาจากความแตกต่างระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม กล่าวคือ ผู้ที่ใช้ยา PPIs มักเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงต่อโรคปอดอักเสบชุมชนมากกว่าผู้ที่ไม่ใช้ยาอยู่ก่อนแล้ว[13]

ผลต่อระบบจิตประสาท จากผลการศึกษาในผู้สูงอายุ >75 ปีจำนวน 73,679 คน พบว่า การใช้ PPIs มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคสมองเสื่อม (dementia) ประมาณ 60% (หลังปรับความแตกต่างด้านอายุ เพศ โรคหัวใจขาดเลือด เบาหวาน ซึมเศร้า หลอดเลือดสมองและการใช้ยาครั้งละมากๆ

โดยวิธีทางสถิติแล้ว) จึงควรมีการตรวจติดตามการทำงานและความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) ของผู้ป่วยที่ใช้ PPIs โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้สูงอายุที่ใช้ยาเป็นระยะเวลานาน[14]

ผลต่อกระดูก การศึกษาประวัติผู้ป่วยกระดูกสะโพกหัก 33,752 คน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีลักษณะใกล้เคียงแต่ไม่มีกระดูกหัก 130,471 คน ย้อนหลัง 10 ปี พบว่า การใช้ยากลุ่ม PPIs ในระยะยาวและขนาดสูงอาจทำให้เสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก และความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักจะลดลงเมื่อหยุดใช้ยา[15] มีผู้จัดทำ meta-analysis ของการศึกษาทั้งหมด 18 การศึกษา ในผู้ป่วยกระดูกหัก 244,109 คน พบว่า ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้นประมาณ 30% อย่างมีนัยสำคัญ[16] ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักอยู่แล้วอย่างน้อย 1 ปัจจัย เช่น ผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่มสเตียรอยด์หรือหญิงวัยหมดประจำเดือน เป็นต้น

ผลต่ออัตราการตายจากทุกสาเหตุ การศึกษาโดยติดตามผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยา PPIs จำนวน 275,977 คน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยา H2RAs จำนวน 73,335 คน เป็นเวลาอย่างน้อย 5 ปี (ผู้ป่วยกลุ่ม H2RAs ซึ่งต่อมาเปลี่ยนไปใช้ PPIs จำนวน 33,136 คน ถูกจัดไปอยู่กลุ่ม PPIs ตั้งแต่วันแรกของการใช้ PPIs จนตลอดการศึกษา) พบว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ที่ใช้ยา PPIs มีค่าสูงกว่าอยู่ 25% (หลังปรับความแตกต่างด้านอายุและโรคโดยวิธีทางสถิติแล้ว) อีกทั้งยังพบว่า อัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ตามระยะเวลาการใช้ยา PPIs ที่เพิ่มขึ้น [17]

สรุป

จากการศึกษาด้านความปลอดภัยของการใช้ยากลุ่ม PPIs ในระยะยาว พบว่า อาจส่งผลทำให้เกิดปัญหาด้านสุขภาพได้หลากหลายและทำให้โรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่อาการแย่ลงเมื่อหยุดยา แม้ว่าผลเสียที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคต่างๆ นั้นไม่สูงนัก แต่เมื่อเกิดโรค ก็อาจทำให้เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้ ดังนั้นจึงควรระวังการใช้ยากลุ่ม PPIs ในระยะยาว โดย

1. ใช้ยากลุ่ม PPIs เท่าที่จำเป็นอย่างสมเหตุสมผล ในบางกรณีอาจพิจารณาใช้ยา H2RAs แทน
2. ใช้ยาขนาดต่ำที่สุดที่ให้ผลในการรักษา
3. ป้องกันผลข้างเคียงของยา โดย
    3.1 แนะนำการดูแลสุขภาพที่ไม่ใช้ยา ซึ่งจะช่วยให้ใช้ยาน้อยลงได้
    3.2 ระวังเรื่องความสะอาดของอาหาร
    3.3 พิจารณาเสริมวิตามินบี 12 แคลเซียม แมกนีเซียม และเหล็กอย่างเหมาะสม
4. เฝ้าระวังผลข้างเคียงของยาที่อาจเกิดขึ้นอย่างใกล้ชิด ได้แก่
    4.1 อาการท้องร่วงร่วมกับมีไข้
    4.2 ภาวะซีด
    4.3 ค่าการทำงานของไตลดลง
    4.4 อาการปวดเค้นหัวใจ
    4.5 ภาวะสมองเสื่อม โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ
    4.6 ความหนาแน่นของมวลกระดูกลดลง โดยเฉพาะในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่มสเตียรอยด์หรือหญิงวัยหมดประจำเดือน

เอกสารอ้างอิง

1. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, et al. (1996). Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut*, 39, 649–653.
2. Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. (2009). Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*, 137(1), 80-7.
3. Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, Talmor D. (2010) Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial Clostridium difficile infection. *Archives of Internal Medicine*, 170(9), 784-790.
4. Bavishi C, Dupont HL. (2011). Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 34, 1269–1281.
5. Lo WK, Chan WW. (2013). Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*, 11, 483–490.
6. Heidelbaugh, J. J. (2013). Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 4(3), 125–133.
7. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. (2016). Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Internal Medicine*, 176(2), 238-46.
8. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-aly Z. (2016). Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *Journal of American Society of Nephro logy*, 27(10), 3153-3163.
9. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. (2017). Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney International*, 91, 1482–94.
10. Shih CJ, Chen YT, Ou SM, et al. (2014) Proton pump inhibitor use represents an independent risk factor for myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*, 177, 292-97.
11. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, et al. (2015). *Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population* [On-line]. Retrieved July 20, 2017. Web site: *PLoS One*: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124653.
12. Sun S, Cui Z, Zhou M, et al. (2016). Proton pump inhibitor monotherapy and the risk of cardiovascular events in patients with gastro-esophageal reflux disease: a meta-analysis. *Neurogastroenterology & Motility*, 29(2), 1-10.

13. Othman F, Crooks CJ, & Card TR. (2016). Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study [On-line]. Retrieved July 25, 2017. *The BMJ*, 355, i5813. http://doi.org/10.1136/bmj.i5813.
14. Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. (2016). Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurology*, 73(4), 410-6.
15. Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. (2010). Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology*, 139(1), 93-101.
16. Zhou B, Huang Y, Li H, et al. (2016). Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporosis International*, 27, 339–47.
17. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. (2017). Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans [On-line]. Retrieved July 20, 2017. *BMJ Open*: http://bmjopen.bmj.com 7:e015735. doi:10.1136/ bmjopen-2016-015735.