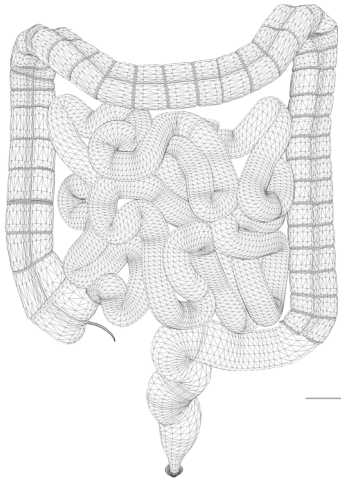




The Novel Treatment for Chronic Idiopathic Constipation: Systematic Review and Meta-Analysis

บทความโดย: กก.กนอมพงษ์ เสถียรลักษณ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม



วัตถุประสงค์

1. ทราบถึงหลักการรักษาโรค Chronic idiopathic constipation
2. ทราบถึงคุณสมบัติและวิธีการใช้ยารุ่นใหม่เพื่อรักษา Chronic idiopathic constipation



บทนำ

อาการท้องผูกเรื้อรัง (chronic constipation: CC) เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญและพบบ่อยในประเทศไทย และยังส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอีกด้วย ผู้ป่วยที่มีอาการท้องผูกเรื้อรังส่วนใหญ่มักไม่มีสาเหตุที่แน่ชัด จึงเรียกกลุ่มอาการดังกล่าวว่า Chronic idiopathic constipation (CIC, functional constipation)¹ การให้การรักษาผู้ป่วย CIC ทั้งโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacotherapy) และใช้ยา (pharmacotherapy) มีความสำคัญ เพื่อบรรเทาอาการและเพิ่มคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ป่วย บทความนี้จะกล่าวถึงการวินิจฉัยและรักษา CIC โดยการใช้ยา โดยจะเน้นถึงคุณสมบัติและการใช้ยารุ่นใหม่

การวินิจฉัยและแบ่งประเภทของ Chronic idiopathic constipation

การวินิจฉัย Chronic idiopathic constipation อ้างอิงตามเกณฑ์ของ Rome IV^{1,2} คือ

1. ต้องมีอาการอย่างน้อย 2 ข้อ ดังต่อไปนี้

- ต้องมีการเบ่งอุจจาระมากกว่าร้อยละ 25 ของการถ่ายอุจจาระ
- อุจจาระเป็นก้อนหรือแข็งมากกว่าร้อยละ 25 ของการถ่ายอุจจาระ (Bristol stool scale 1 หรือ 2)
- มีความรู้สึกเหมือนถ่ายอุจจาระไม่สุดมากกว่าร้อยละ 25 ของการถ่ายอุจจาระ
- มีความรู้สึกเหมือนมีอะไรบางอย่างอุดตันอยู่ในรูทวารหนักมากกว่าร้อยละ 25 ของการถ่ายอุจจาระ
- ใช้มือช่วยถ่ายอุจจาระมากกว่าร้อยละ 25 ของการถ่ายอุจจาระ เช่น ใช้นิ้วช่วยล้วงอุจจาระ เป็นต้น
- ถ่ายอุจจาระน้อยกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์



2. หากไม่ใช้ยาระบายก็ยากที่จะทำให้อุจจาระนิ่มลง
3. ไม่เข้าเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคลำไส้แปรปรวน
4. ต้องมีอาการครบตามเกณฑ์นานอย่างน้อย 3 เดือน โดยมีอาการนำในข้อ 1 นานอย่างน้อย 6 เดือน

อาการท้องผูกเรื้อรังแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ อาการท้องผูกชนิดปฐมภูมิ (primary constipation) และอาการท้องผูกชนิดทุติยภูมิ (secondary constipation) ซึ่งอาการท้องผูกชนิดทุติยภูมิเป็นอาการที่เกิดได้จากหลายปัจจัย เช่น ความผิดปกติของโรกระบบประสาท เช่น โรคพาร์กินสัน ความผิดปกติทาง metabolic เกิดจากยาหรืออาหาร ซึ่งการรักษาควรเน้นที่การแก้ไขสาเหตุ โดยอาจให้ยาบรรเทาอาการร่วมด้วย ส่วนอาการท้องผูกชนิดปฐมภูมิสามารถแบ่งตามอาการหรือพยาธิสภาพได้เป็น ชนิดที่กล้ามเนื้อหูรูดทวารบีบตัวไม่ประสานกับการเบ่ง (dyssynergic defecation) และชนิดที่ลำไส้ใหญ่มีการเคลื่อนไหวช้ากว่าปกติ (slow transit constipation) โรคลำไส้แปรปรวนชนิดท้องผูกเด่น (constipation-predominant irritable bowel syndrome: IBS-C)^{1,3}

การรักษา Chronic idiopathic constipation

เป้าหมายในการรักษา CIC คือ บรรเทาอาการท้องผูกและอาการในระบบทางเดินอาหารอื่น ๆ ที่เกิดร่วมด้วย และเพิ่มคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ป่วย ดังนั้น จึงควรพิจารณาเลือกการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงและเกิดผลข้างเคียงต่ำ เพื่อให้ผู้ป่วยรู้สึกพึงพอใจกับผลการรักษา

การรักษา CIC มีทั้งการรักษาโดยไม่ใช้ยา ได้แก่ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (lifestyle modification) เช่น รับประทานอาหารที่มีใยอาหารสูง ดื่มน้ำมาก ๆ ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ และฝึกถ่ายอุจจาระให้เป็นเวลาทุกวัน^{1,3}

การรักษา CIC โดยใช้ยา นิยมใช้ traditional laxatives ซึ่งแบ่งได้เป็นหลายกลุ่ม ได้แก่

1. Bulk-forming laxatives ออกฤทธิ์เหมือนใยอาหาร คือ อุ่มน้ำไว้เป็นการเพิ่มมวลอุจจาระและทำให้อุจจาระนุ่มขึ้น มีความปลอดภัยสูง แต่ออกฤทธิ์ช้าและเหมาะในผู้ที่มีอาการท้องผูกแบบไม่รุนแรง

2. Osmotic laxatives เช่น polyethylene glycol (PEG), lactulose และ magnesium salts ซึ่งยาในกลุ่มนี้จะไม่ดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ยาจึงอยู่ในโพรงลำไส้เป็นหลัก ทำให้มีความเข้มข้นของยาในลำไส้สูง ส่งผลให้น้ำถูกดูดเข้ามาในโพรงลำไส้ตามหลักแรงดัน osmotic ยาในกลุ่มนี้ที่มีหลักฐานทางวิชาการรองรับมากที่สุดคือ PEG

3. Stimulant laxatives ได้แก่ bisacodyl และ senna ออกฤทธิ์โดยกระตุ้น myenteric plexus ซึ่งเป็นระบบประสาทในทางเดินอาหาร (enteric nervous system) ที่ควบคุมการเคลื่อนไหวของลำไส้ ส่งผลให้เกิดการบีบตัวกระตุ้นของลำไส้ อย่างไรก็ตาม ยาในกลุ่มนี้มักก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ อาการปวดเกร็งที่ช่องท้อง

4. Lubricants เช่น docusate sodium ออกฤทธิ์โดยลดแรงตึงผิวของอุจจาระ ทำให้น้ำและไขมันซึมผ่านเข้ามาได้ ทำให้อุจจาระนุ่มขึ้น^{1,3-5}

การใช้ยาระบายยังเป็นวิธีการรักษา CIC ที่นิยมในปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม พบว่าการใช้ยาระบายยังมีข้อจำกัดอยู่หลายประการ ไม่ว่าจะเป็นการขาดหลักฐานทางวิชาการที่รองรับถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัย⁴ ดังข้อมูลที่ปรากฏในตารางที่ 1 นอกจากนี้ยังพบว่ามีผู้ป่วยหลายรายยังคงรู้สึกไม่พึงพอใจต่อการใช้ยาระบายและไม่ตอบสนองต่อยา⁶ ดังนั้น จึงมีการพัฒนายารุ่นใหม่ที่มีความจำเพาะมากขึ้น และกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างไปจากยารุ่นเก่า ได้แก่ กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับเซโรโทนิน (serotonergic agents) เช่น prucalopride และกลุ่มยาที่เพิ่มการหลั่งน้ำเข้าสู่โพรงลำไส้ (secretory drugs) เช่น lubiprostone

ยารุ่นใหม่สำหรับรักษา Chronic idiopathic constipation

Serotonergic agents^{1,3,5}

ยาในกลุ่มนี้ที่มีการนำมารักษา CIC ได้แก่ prucalopride ซึ่งออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นตัวรับ serotonin 4 (5-HT₄ receptor agonist) ที่ระบบทางเดินอาหาร มีผลกระตุ้นให้ลำไส้บีบตัว จึงมีประสิทธิภาพดีในผู้ป่วยที่มีอาการท้องผูกเรื้อรังชนิดที่ลำไส้ใหญ่มีการเคลื่อนไหวช้ากว่าปกติ คุณสมบัติเด่นของ prucalopride คือ มีความจำเพาะเจาะจงต่อตัวรับ 5-HT₄ receptor จึงไม่มีผลต่อตัวรับชนิดอื่น จึงไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดที่รุนแรงจากการยับยั้ง potassium channel เช่นเดียวกับยาอื่นที่ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ 5-HT₄ receptor เช่น cisapride ฤทธิ์ในการบรรเทาอาการท้องผูกเริ่มเห็นผลที่ประมาณ 3 วันหลังรับประทานยา ในช่วงแรกจึงควรรับประทานร่วมกับยาระบายที่สามารถออกฤทธิ์ได้เร็ว เช่น senna หรือ bisacodyl หลังจากนั้นจึงพิจารณาลดยาระบายลง ระดับคำแนะนำและหลักฐานทางวิชาการของ prucalopride ดังตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์ของ prucalopride ที่พบบ่อย ได้แก่ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ ปวดท้อง และท้องเสีย ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ prucalopride

ตารางที่ 1 ระดับคำแนะนำและหลักฐานทางวิชาการของยารักษา Chronic idiopathic constipation (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง หมายเลข 4-5)

ชนิดของยา	ระดับคำแนะนำ	หลักฐานทางวิชาการ	NNT (95% CI)	NNH
Bulk agents				
- Psyllium, methylcellulose, calcium polycarbophil, wheat dextrin	Strong	Low	2 (1.6-3)	NA
Non-absorbed substances				
- Polyethylene glycol 3350	Strong	High	3 (2-4)	NA
- Lactulose	Strong	Low	4 (2-7)	NA
- Magnesium salts	NA	NA	NA	NA
Stimulants				
- Bisacodyl	Strong	Moderate	3 (2-3.5)	Diarrhea 3 (2-6)
- Senna	NA	NA		
Serotonergic agents				
- Prucalopride	Strong	Moderate	5 (4-8)	Headache, Diarrhea 8 (5-16)
Secretory drugs				
- Lubiprostone	Strong	High	4 (3-6)	4 (3-6)
- Linaclotide	Strong	High	6 (5.5-8)	Diarrhea 12 (7-38.5)

NA = not assessed

Secretory drugs

ยาในกลุ่มนี้ที่มีการนำมารักษา CIC และมีจำหน่ายในประเทศไทยคือ lubiprostone ซึ่งออกฤทธิ์โดยการกระตุ้น chloride channel ชนิดที่ 2 (type 2 chloride channel: CIC-2) ที่บริเวณ apical membrane ของลำไส้ มีผลทำให้ chloride ion ไหลเข้าสู่โพรงลำไส้ หลังจากนั้นจะกระตุ้นให้มีการหลั่งน้ำเข้าสู่โพรงลำไส้ตามมา จึงช่วยกระตุ้นให้ลำไส้มีการบีบตัวได้เร็วขึ้นจึงถ่ายอุจจาระได้ง่ายขึ้น นอกจากนี้ lubiprostone ยังสามารถกระตุ้นการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบที่ทางเดินอาหารได้โดยตรงผ่านการกระตุ้นที่ตัวรับ prostaglandin ที่ทางเดินอาหาร

คุณสมบัติเด่นของ lubiprostone คือ ไม่ดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด จึงมีความปลอดภัยสูง สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ และท้องเสีย ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ยาในระยะยาว^{1,3-5,7} การศึกษาทางคลินิกที่สำคัญของ lubiprostone ในผู้ป่วย CIC ได้แก่ การศึกษาของ Li F และคณะ⁸ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบอภิวเคราะห์ (meta-analysis) เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ lubiprostone ในผู้ป่วย CIC และ IBS-C โดยรวบรวมการศึกษาที่เป็นแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม จำนวน 9 การศึกษา โดยวัดประสิทธิภาพของ lubiprostone

เทียบกับกลุ่มควบคุมที่ระยะเวลา 1 สัปดาห์, 1 เดือน และ 3 เดือน หลังรับประทานยา ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ lubiprostone spontaneous bowel movement (SBM) ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 1 สัปดาห์ และ 1 เดือน และมีความรุนแรงของอาการท้องผูกน้อยลง นอกจากนี้ยังพบว่าอาการปวดท้อง การเบ่งอุจจาระ และอาการท้องอืดลดลงอีกด้วย เมื่อรับประทาน lubiprostone ไป 3 เดือน พบว่าอาการท้องอืดลดลงมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของ lubiprostone คือ คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย จากผลการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ lubiprostone ในการรักษา CIC และ IBS-C โดยมีระดับคำแนะนำและหลักฐานทางวิชาการรองรับ ดังตารางที่ 1

มีการศึกษาของ Pennington B และคณะในปี ค.ศ. 2018⁹ ซึ่งศึกษาวิเคราะห์ถึงต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis) ของ lubiprostone, prucalopride และยาหลอก ในผู้ป่วย CIC โดยพิจารณาถึงความคุ้มค่าในการใช้ยา ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ lubiprostone มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ prucalopride จึงสรุปได้ว่า lubiprostone ให้ผลลัพธ์ด้านต้นทุนประสิทธิผลที่ดีกว่า prucalopride

ปัจจุบัน lubiprostone ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในการรักษา CIC และ IBS-C การพิจารณาถึงความคุ้มค่าในการใช้ยา โดยมีขนาดยาที่แนะนำคือ 24 µg รับประทานวันละ 2 ครั้ง สำหรับ Chronic idiopathic constipation^{7,11}

หลักฐานทางวิชาการของยาที่ใช้ในการรักษา Chronic idiopathic constipation

ปัจจุบันมีการพัฒนายารุ่นใหม่ออกมาอย่างต่อเนื่อง ผู้ป่วย CIC จึงมีทางเลือกใช้ยาเพิ่มขึ้น การเลือกใช้ยาจึงควรพิจารณาจากหลักฐานทางวิชาการและนำมาประยุกต์ใช้ให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย อย่างไรก็ตาม มีการรวบรวมการศึกษาทางคลินิกที่เปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่างยาแต่ละชนิด ระดับคำแนะนำและหลักฐานทางวิชาการของยาแต่ละชนิด รวมถึงข้อมูลอื่น ๆ ตามตารางที่ 1 พบว่ายาทุกกลุ่มมีประสิทธิผลดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี number needed to treat (NNT) ในการตอบสนองต่อการรักษาเท่ากับ 3-4, 5, 4 และ 6 จากการได้รับยาระบาย (polyethylene glycol, lactulose) และยาในกลุ่มอื่น ๆ อาทิเช่น prucalopride, lubiprostone และ linaclotide ตามลำดับ ด้านความปลอดภัยพบว่ายา stimulants, prucalopride, lubiprostone และ linaclotide ทำให้เกิดอาการอุจจาระร่วงมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า number needed to harm (NNH) เท่ากับ 3, 8, 4 และ 12 จากการได้รับ stimulants, prucalopride, lubiprostone และ linaclotide ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบอาการปวดศีรษะจาก prucalopride ซึ่งมี NNH เท่ากับ 8

ส่วนการศึกษาของ Nelson AD และคณะ¹⁰ ซึ่งเป็นการศึกษาอภิวเคราะห์แบบ network meta-analysis เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาระบายแต่ละชนิดในผู้ป่วย CIC โดยรวบรวมการศึกษาที่เป็นแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม โดยมีระยะเวลาทำการศึกษานานตั้งแต่ 4 สัปดาห์ ผลลัพธ์หลักของการศึกษา (primary outcome) คือ มีจำนวนการถ่ายอุจจาระหรือ complete spontaneous bowel movement (CSBM) ตั้งแต่ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และมี CSBM เพิ่มขึ้นจากเดิมอย่างน้อย 1 ครั้งต่อสัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่ามีการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมด 21 การศึกษา แบ่งเป็น prucalopride 9 การศึกษา, lubiprostone และ linaclotide อย่างละ 3 การศึกษา, tegaserod 2 การศึกษา และ velusetrag, elobixibat, bisacodyl และ sodium picosulfate อย่างละ 1 การศึกษา ผลการศึกษาพบว่ายาแต่ละชนิดมีประสิทธิผลไม่แตกต่างกันจากผลในเรื่องของ CSBM ส่วนผลลัพธ์รอง (secondary outcome) ในเรื่องของการถ่ายอุจจาระต่อสัปดาห์ที่เปลี่ยนแปลงจากเดิม

พบว่า bisacodyl อาจมีประสิทธิผลที่เหนือกว่ายาระบายชนิดอื่น อย่างไรก็ตาม การแปลผลดังกล่าวอาจมีข้อจำกัดเนื่องจากการศึกษาของ bisacodyl ในอภิวเคราะห์เพียง 1 การศึกษา

สรุป

อาการท้องผูกเรื้อรังที่หาสาเหตุไม่ได้เป็นปัญหาที่พบบ่อยและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย จึงควรให้การรักษาอย่างเหมาะสม ทั้งการรักษาโดยไม่ใช้ยา เช่น การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม รวมถึงพิจารณาถึงความจำเป็นในการรักษาโดยการให้ยา ซึ่งในเวชปฏิบัติยังคงนิยมใช้ยาระบาย ไม่ว่าจะเป็น polyethylene glycol, lactulose, senna หรือ bisacodyl หากผู้ป่วยมีข้อจำกัดในการใช้ยาระบาย เช่น มีข้อห้ามใช้ ไม่ตอบสนองต่อยา หรือไม่พึงพอใจในการใช้ยาระบาย ควรพิจารณาเลือกยารุ่นใหม่ ซึ่งมีหลักฐานทางวิชาการรองรับทั้งด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย รวมถึงยังเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาดำอีกด้วย เช่น lubiprostone

เอกสารอ้างอิง

1. Quigley EMM, Neshatian L. Advancing treatment options for chronic idiopathic constipation. Expert Opin Pharmacother 2016;17:501-11.
2. Lacy Be, Mearin F, Chang L, et al. bowel disorders. Gastroenterol 2016;150:1393-407.
3. Rao SSC, Rattanakit K, Patchararakul T. Diagnosis and management of chronic constipation in adults. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016;13:295-305.
4. Wald A. Constipation: advances in diagnosis and treatment. JAMA 2016;315(2):185-91.
5. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American college of gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. Am J Gastroenterol 2014;109:S2-S26.
6. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. Aliment Pharmacol Ther 2007;25(5):599-608.
7. McKeage K, Plosker GL, Siddiqui MAA. Lubiprostone. Drugs 2006;66(6):873-9.
8. Li F, Fu T, Tong WD, et al. Lubiprostone is effective in the treatment of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc 2016;91(4):456-68.
9. Pennington B, Marriott ER, Lichten P, et al. The cost-effectiveness of lubiprostone in chronic idiopathic constipation. Pharmacoeconomics Open 2018. doi: 10.1007/s41669-017-0065-9.
10. Nelson AD, Camilleri M, Chirapongsathorn S, et al. Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. Gut 2017;66:1611-22.
11. เอกสารกำกับยา Lubiprostone

