

## การใช้ยา proton pump inhibitor ทางคลินิกในเด็ก

ภิเชก ยิมแย้ม

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40000

## Clinical Use of Proton Pump Inhibitors in Children

Phisek Yimyaem

Department of Pediatrics, Khon Kaen Hospital, Khon Kaen, 40000 Thailand

### บทนำ

ยา proton pump inhibitors (PPIs) ได้มีการนำมาใช้เป็นหลักในการรักษาโรคทางเดินอาหารที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งกรดในผู้ใหญ่มาตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1989 ยา PPIs มีข้อดีกว่ายาในรุ่นเดิม เช่น ยาลดกรด หรือ H2 receptor antagonist (H2RAs) หลายประการ ยา H2RAs จะลดการหลั่งกรด โดยการแย่งจับที่ตัวรับฮีสตามีน (histamine receptor) ที่เยื่อหุ้มของพาราไรต์ลเซลล์ (parietal cell) โดยไม่มีผลต่อการกระตุ้นเส้นประสาททวารกัส ข้อจำกัดคือ H2RAs ไม่สามารถลดการหลั่งกรดจากพาราไรต์ลเซลล์ได้อย่างสมบูรณ์<sup>1</sup> แต่ PPIs ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> - ATPase ที่บริเวณช่องว่างระหว่างพาราไรต์ล และยับยั้งการหลั่งกรดได้อย่างยาวนานและมีประสิทธิภาพสูงกว่า ในบทความนี้จะกล่าวถึงกลไกการออกฤทธิ์ของยา PPIs ที่มีใช้ในประเทศไทย วิธีบริหารยาในเด็ก รวมถึงข้อบ่งใช้และความสำคัญทางคลินิกของยานี้ในผู้ป่วยเด็กเพื่อนำไปใช้ประโยชน์ได้อย่างถูกต้องต่อไป

### คุณสมบัติและกลไกการออกฤทธิ์

PPIs มีฤทธิ์เป็นด่างอ่อน (pKa = 3.9) มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดเกลือ (HCl) จากเซลล์พาราไรต์ล ยาในรูปแบบที่ยังไม่ได้จับกับไฮโดรเจนไอออน (unprotonated form) จะสามารถผ่านเข้าออกเยื่อหุ้มเซลล์ได้อย่างอิสระ ในกระเพาะอาหาร pH ประมาณ 1-2 ยา PPIs จะจับกับไฮโดรเจนไอออน (protonated) ไปเป็น active form ซึ่งจะสะสมในบริเวณ secretory canaliculi ของเซลล์พาราไรต์ล ทำให้มีความเข้มข้นในบริเวณนี้สูงกว่าภายในไซโตพลาสซึมถึงพันเท่า แล้ว protonated form จะเกิด cyclization เปลี่ยนแปลงโครงสร้างไปเป็น sulfenamide จากนั้น sulfenamide จะจับกับหมู่ cysteine ของ Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase ด้วยพันธะโควาเลนต์ ทำให้เอนไซม์ H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase pump

เสียสภาพ ถูกยับยั้งการทำงานอย่างถาวร ยา PPIs ได้รับการผลิตในรูปแบบแคปซูล ซึ่งจะยังไม่ละลายจนกว่าจะถึงกระเพาะอาหารที่มีค่า pH เป็นกรด และที่นี้เองกรดในกระเพาะจะละลายแคปซูลและปลดปล่อย แกรนูลยาออกมา ซึ่งแกรนูลเหล่านี้ จะละลายและแตกตัวให้ยาออกมาต่อเมื่อ pH เป็นด่าง เช่น ในลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม<sup>2</sup> และกลับไปออกฤทธิ์ด้านการหลั่งกรดโดยการจับกับเซลล์พาราไรต์ลในกระเพาะอาหารต่อไป

### ข้อบ่งใช้

เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ที่ด้านการหลั่งกรด ยากลุ่มนี้จึงมีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดอาหารอักเสบชนิดปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe reflux esophagitis) แผลในกระเพาะอาหาร (gastric ulcers) แผลในลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenal ulcers) ภาวะที่ร่างกายมีการหลั่งกรดสูง (hypersecretion) โรค Zollinger-Ellison-Syndrome นอกจากนี้ ยากลุ่มนี้จะใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมอีก 2 ชนิด เพื่อกำจัดเชื้อ *Helicobacter pylori* ซึ่งเป็นสาเหตุของการกลับเป็นซ้ำของแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น รวมถึงบรรเทาอาการการไหลย้อนกลับของกรด เช่น แสบยอดอกหรือโรคกรดไหลย้อน (GERD, gastroesophageal reflux disease) และป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่ม Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) เป็นระยะเวลาสั้น

การใช้ยา PPIs ในเด็กนั้นมีมากขึ้นเป็นลำดับ การศึกษาส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษาวิจัยการรักษา GERD ซึ่งเกิดจากการมีกรดในกระเพาะอาหาร เคลื่อนผ่านหูรูด ขึ้นมาที่หลอดอาหารส่วนปลาย ทำให้เกิดภาวะหลอดอาหารอักเสบ เกิดอาการและอาการแสดงหลายอย่าง อันได้แก่ ซีด อาเจียน เป็นเลือด เลี้ยงไม่โต หุดหายใจ ปอดอักเสบซ้ำที่เดิม เป็นต้น ในบทความนี้จะกล่าวถึงบทบาทของ PPIs ในการลดการ

หลังกรด ที่เป็นการรักษาภาวะ reflux esophagitis อันเกิดจากภาวะ GERD ในเด็ก

## ยากลุ่ม Proton-pump Inhibitors ที่มีขายอยู่ในปัจจุบันในประเทศไทย มีทั้งหมด 5 ชนิด ได้แก่

### 1. Omeprazole

เป็นยา PPIs ตัวแรกที่มีการศึกษาในด้านการรักษาในเด็ก ยาตัวนี้ในท้องตลาดมีชื่อการค้าหลายชื่อ ได้แก่ Miracid, Losec MUPS, O-sid เป็นต้น ขนาดยาที่มีจำหน่ายคือ 20 มก. ซึ่งด้านในแคปซูลบรรจุเม็ดแกรนูลเล็กๆ ของยา ยา omeprazole มีความปลอดภัยสูงเมื่อใช้ในทารก มีการศึกษาในทารก 12 ราย ที่พบภาวะหลอดอาหารอักเสบรุนแรง (erosive esophagitis) ที่ไม่ตอบสนองต่อยาตัวอื่นๆ เช่น cisapride โดยใช้ยา omeprazole ขนาด 0.5 มก./กก./วัน เป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า อาการของภาวะหลอดอาหารอักเสบดีขึ้น และมีการหายของแผลที่หลอดอาหารในผู้ป่วยเกือบทั้งหมดที่ศึกษา<sup>3</sup> นอกจากนี้ omeprazole ยังมีประสิทธิภาพมากกว่า H2RAs และยากลุ่ม prokinetic ในการรักษาภาวะหลอดอาหารอักเสบ (esophagitis) โดยมีการศึกษาในเด็ก 129 คน อายุระหว่าง 6-18 ปี ที่มีแผลที่หลอดอาหารอักเสบชนิดรุนแรง (severe esophagitis) จากการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหาร พบว่า ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา H2RAs แต่เมื่อได้รับการรักษาด้วยยา omeprazole ในขนาด 20 มก./กก./วัน แล้ว สามารถลดอาการของภาวะนี้ได้ถึงร้อยละ 85 ภายในสัปดาห์แรก หลังจากเริ่มใช้ยา<sup>4</sup> และยังมีการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิภาพการรักษา GERD ในเด็กระหว่างยา H2RAs และ omeprazole โดยศึกษาในเด็ก 32 คนอายุระหว่าง 6 เดือน ถึง 13 ปี ที่มี esophagitis โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับยา omeprazole 40 มก./ตรม.พื้นที่ผิว/วัน และอีกกลุ่มหนึ่งได้รับยา H2RAs 20 มก./กก./วัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่าในกลุ่มที่ได้ยา omeprazole มีอาการดีขึ้น และมีการหายของแผลเร็วกว่ากลุ่มที่ได้ยา H2RA อย่างมีนัยสำคัญ<sup>5</sup>

Zimmermann และคณะ<sup>6</sup> ได้ทำการศึกษารักษาการใช้ยา omeprazole ในเด็ก โดยใช้ขนาดยา 0.2 -3.5 มก./กก./วัน เป็นเวลา 14 วันถึง 36 เดือน พบว่าร้อยละ 40 ของเด็กตอบสนองต่อขนาดยา 0.73 มก./กก. ร้อยละ 26 ตอบสนองต่อขนาดยา 1.44 มก./กก. ส่วนร้อยละ 35 อาการไม่ดีขึ้น แม้เพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าแล้วก็ตาม ขนาดของยา omeprazole ในเด็ก แนะนำว่าควรเริ่มที่ 1 มก./กก. วันละครั้ง (ขนาดสูงสุดคือ 40 มก.) ขนาดของยานี้ให้ทางหลอดเลือดเท่ากับ 1 มก./กก. เช่นเดียวกัน ยานี้มีประสิทธิภาพในการรักษาแผลที่หลอดอาหารและกระเพาะอาหารทั้งเฉียบพลันและเรื้อรังได้

ดีในเด็กอายุระหว่าง 2 เดือน ถึง 18 ปี<sup>6</sup>

ยา omeprazole อยู่ในรูปแคปซูล ไม่มีรูปแบบยาน้ำ จึงค่อนข้างลำบากเมื่อจะใช้ในเด็กที่ไม่สามารถกลืนแคปซูล ยาเดี่ยวๆ ได้ หรือในกรณีที่ต้องให้ยาผ่านสายอาหารทางปาก หรือทางจมูก (orogastric or nasogastric tube) รวมทั้งสายให้อาหารผ่านกระเพาะอาหาร (gastrostomy tube) จะทำให้แกรนูลยาอุดตันสายให้อาหารดังกล่าวได้ ดังนั้น จึงต้องมีวิธีเตรียมยา omeprazole ในวิธีต่างๆ เพื่อให้บริหารยาได้ง่ายขึ้น ดังนี้

1. ในกรณีที่ต้องบริหารยาผ่านสายให้อาหารทางปากทางกระเพาะอาหารหรือลำไส้ (gastrostomy or jejunostomy tube) ให้เปิดฝาแคปซูลและนำแกรนูลยา ประมาณ 1/2 - 1/3 ส่วนมาผสมน้ำประมาณ 30 มล. ใส่ในหลอดฉีดยา และฉีดเข้าทางสายให้อาหาร และตามด้วยน้ำสะอาด 15 มล.
2. การทำให้เป็นสารละลายยา omeprazole ในกรณีที่ต้องบริหารยาผ่านสายให้อาหารขนาดเล็ก การบริหารยาตามข้อ 1 อาจจะทำให้แกรนูลยาอุดตันสายให้อาหารได้ จึงจำเป็นต้องทำให้เป็นสารละลายยา โดยการนำยา 1 แคปซูล ขนาด 20 มก. ใส่ในหลอดฉีดยาขนาด 10 มล. หลังจากนั้นใส่สารละลายร้อยละ 8.4 โซเดียมไบคาร์บอเนต 10 มล. ทิ้งไว้ประมาณ 30 นาที เม็ดแกรนูลยาจะละลายในตัวทำละลายสุดท้ายจะได้ความเข้มข้นเท่ากับ 2 มก./มล. สามารถนำไปให้ทางสายให้อาหารได้ โดยต้องใช้น้ำใสสายประมาณ 15 ถึง 30 มล. ยาที่ผสมแล้วโดยวิธีนี้ สามารถอยู่ได้ 14 วัน ถ้าเก็บในอุณหภูมิห้อง หรือ 180 วัน ถ้าเก็บในช่องแช่แข็ง<sup>7,8</sup>

3. สามารถผสมยาในโยเกิร์ต หรือน้ำผลไม้ได้ โดยเปิดฝาแคปซูลและนำแกรนูลยาใส่ลงไป จากนั้นนำไปป้อนให้เด็กรับประทาน เด็กจะกลืนผ่านหลอดอาหารได้ง่าย โดยไม่ต้องเคี้ยวบดแกรนูลยาในปาก อันจะทำให้ยาเสื่อมสภาพ

### 2. Lansoprazole

มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาคล้ายคลึงกับ omeprazole ลักษณะเป็นแคปซูล มี 2 ขนาด คือ 15 และ 30 มก. ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย เป็นแคปซูล สามารถเปิดได้ และประกอบด้วยแกรนูลยาอยู่ด้านใน สามารถให้ทางปาก หรือให้ผ่านสายทางเดินอาหาร ไม่มีในรูปแบบยาน้ำจำหน่ายในประเทศไทย แต่มีในรูปแบบ Fast Disintegrating Tablet (FDT) เม็ดยาจะมีลักษณะอ่อน กร่อนได้ง่าย บนเม็ดยาจะมีจุดสีส้มถึงน้ำตาลเข้มเล็กๆ กระจายอยู่เต็ม ยารูปแบบนี้สามารถวางบนลิ้นอมให้เม็ดยาแตกตัวในปากแล้วจึงค่อยกลืน นอกจากนี้ยังสามารถนำเม็ดยามาใส่ในน้ำจำนวนเล็กน้อยให้เม็ดยาแตกตัว แล้วจึงนำมารับประทาน เหมาะสำหรับผู้ป่วยเด็ก หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนเม็ดยาได้ ยามีการแต่งกลิ่นและรสให้สามารถอมให้แตกตัวในปาก อย่างไรก็ตาม ยารูปแบบนี้ห้ามนำไปบด หรือเคี้ยวเม็ดยาในขณะที่

อมเม็ดยาอยู่ เพราะจะทำให้ยาสูญเสียการออกฤทธิ์ นอกจากนี้ยา ยังไวต่อความชื้นและมีความเปราะบาง เมื่อแกะเม็ดยาออกจากแผงแล้วควรใช้ยาทันที รวมถึงรูปแบบยานี้สามารถให้ทางสายยางป้อนผู้ป่วยได้และยังมีรสชาติที่รับประทานง่าย เมื่ออมเม็ดยาในปาก ในประสบการณ์ส่วนตัวของผู้เขียนพบว่า lansoprazole FDT มีความสะดวกในการใช้สำหรับเด็กที่รับประทานยา PPIs ยาก และต้องใช้ยา PPIs ผ่านสายให้อาหารเนื่องจากยานี้ละลายน้ำได้ดี ไม่ต้องทำเป็นสารละลายยาเหมือน omeprazole แต่มีข้อเสียตรงที่มีราคาแพงกว่า PPIs ทั่วไป และระดับยาอาจเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ตับ และไตเสื่อมลง จึงต้องปรับลดขนาดยาให้ผู้ป่วยที่มีโรคดังกล่าว

มีข้อมูลค่อนข้างน้อยในการใช้ยาตัวนี้ในเด็ก Franco และคณะ<sup>9</sup> ใช้ยา lansoprazole รักษาเด็ก 35 คน ที่มี GERD ที่ไม่ตอบสนองต่อ H2RAs โดยให้ขนาด 1.3-1.5 มก./กก./วัน พบว่า ขนาดยาดังกล่าวเพียงพอที่จะลดการหลังกรดได้อย่างมีประสิทธิภาพถึงร้อยละ 34 แต่อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วย 23 ราย คิดเป็นร้อยละ 66 ได้รับการรักษาโดยใช้ขนาดยา 0.8-1 มก./กก./วัน แต่พบว่า ขนาดยาดังกล่าวไม่สามารถยับยั้งการหลังกรดได้ ต้องเพิ่มขนาดยาขึ้นไปอีก และจากการศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ มีการหายของแผลดีขึ้นจากการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหาร และอาการโดยทั่วไปดีขึ้นโดยที่ไม่พบผลข้างเคียงของยา<sup>9</sup> มีบางการศึกษาพบว่า ร้อยละ 80 จะตอบสนองต่อการให้ยา lansoprazole โดยลดอาหารอักเสบได้ดีขึ้นภายใน 4 สัปดาห์ของการรักษา และควรรักษาไปจนครบระยะเวลา 8 สัปดาห์<sup>10</sup>

Lanzoprazole มีชื่อการค้าคือ Prevacid FDT ขนาดยาที่มีจำหน่ายคือ 15 มก. และ 30 มก. ยาตัวนี้มีข้อบ่งใช้ในเด็กตั้งแต่อายุ 1 ปีขึ้นไป โดยมีขนาดในการรับประทานดังนี้

- เด็กน้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 กิโลกรัม รับประทานวันละ 15 มก.
- เด็กน้ำหนักมากกว่า 30 กิโลกรัม รับประทานวันละ 30 มก.
- ผู้ใหญ่มีขนาดรับประทานตั้งแต่ 15-30 มก. เป็นเวลาติดต่อกันนาน 4-12 สัปดาห์
- ขนาดยาและระยะเวลาในการรักษาอาจปรับได้ตามโรค และความรุนแรงของอาการ ซึ่งขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์

### 3. Pantoprazole

มีชื่อการค้าคือ Controloc ขนาดยาที่มีจำหน่ายคือ 20 มก. และ 40 มก. ไม่แนะนำให้ใช้ในเด็กเนื่องจากยังไม่มีการศึกษาขนาดยาที่รับประทานขึ้นกับโรค และความรุนแรงของอาการ ขนาดยาที่แนะนำคือวันละ 20-80 มก. ติดต่อกัน 2-8 สัปดาห์ หรือตามแพทย์สั่ง เม็ดยา Controloc ทำอยู่ในรูปแบบเม็ดเคลือบด้วยสารที่ทนต่อกรดในกระเพาะอาหาร (gastro-

resistant tablet) เม็ดยาจะแตกตัวในลำไส้ ดังนั้นจึงห้ามบดหรือตัดเม็ดยาเนื่องจากจะทำให้สารที่เคลือบเม็ดยาเสียคุณสมบัติและยาสูญเสียการออกฤทธิ์ได้ เป็นยา PPI ที่มีทั้งรูปแบบให้ทางเส้นเลือด และแบบรับประทาน ถูกขับออกมาทางปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่ทำงาน ไม่ต้องปรับขนาดยาในกรณีที่มีตับและไตทำงานบกพร่อง

### 4. Rabeprazole

มีชื่อการค้าคือ Pariet ขนาดยาที่มีจำหน่ายคือ 10 มก. และ 20 มก. ไม่แนะนำให้ใช้ในเด็กเนื่องจากยังไม่มีการศึกษาเช่นกัน และมีขนาดรับประทาน วันละ 10-20 มก. เป็นเวลาติดต่อกันนาน 4-8 สัปดาห์ หรือตามแพทย์สั่ง เม็ดยา rabeprazole ทำอยู่ในรูปแบบเม็ดเคลือบด้วยสารที่ทนต่อกรดในกระเพาะอาหาร (gastro-resistant tablet) เช่นเดียวกับ pantoprazole ดังนั้นจึงมีข้อควรทราบเช่นเดียวกับยา pantoprazole ที่ได้กล่าวมาแล้ว จำเป็นต้องปรับขนาดยานี้ในผู้ป่วยโรคตับ แต่ไม่จำเป็นต้องปรับยา ในผู้ป่วยโรคไต และยังสามารถใช้ได้ ในผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย

### 5. Esomeprazole

เป็นยา PPIs ตัวใหม่ที่เป็น เอส - ไอโซเมอร์ (S - isomer) ของ omeprazole ซึ่งจะทำให้มีระดับยาในซีรัมสูงกว่าไอโซเมอร์เดิม มีชื่อการค้าคือ Nexium MUPS ขนาดยาที่มีจำหน่ายคือ 20 มก. และ 40 มก. และยานี้ยังมีในรูปแบบให้ทางเส้นเลือดด้วย ยานี้ยังไม่แนะนำให้ใช้ในเด็กเนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่มากพอ ขนาดยาที่รับประทานขึ้นกับโรคและความรุนแรงของอาการเช่นกัน ขนาดยาที่แนะนำคือวันละ 20-40 มก. เป็นเวลาติดต่อกันนาน 4-8 สัปดาห์ หรือตามแพทย์สั่ง เม็ดยา esomeprazole ทำอยู่ในรูปแบบ Multiple Unit Pellet System (MUPS) ซึ่งจะทำให้สามารถนำเม็ดยามาละลายในน้ำก่อนรับประทานได้ ทำให้สามารถใช้กับผู้ที่ไม่สามารถกลืนยาเม็ดได้ ซึ่งจะให้โดยนำไปละลายน้ำจำนวนเล็กน้อยแล้วจึงค่อยรับประทาน แต่ยาในรูปแบบนี้ห้ามบดเม็ดยา เพราะจะทำให้รูปแบบยาและการออกฤทธิ์เสียไป ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต แต่ในผู้ป่วยโรคตับแข็งคงต้องให้ขนาดที่ต่ำกว่าปกติ

### ข้อควรปฏิบัติในการรับประทานยากลุ่ม PPIs

ยาในกลุ่ม PPIs ทุกตัวจะไม่ทนต่อกรดในกระเพาะอาหาร (ถูกกรดในกระเพาะอาหารทำลายตัวยา) ดังนั้นรูปแบบเม็ดยา จึงมีการเตรียมด้วยเทคโนโลยีต่างๆ เพื่อให้ได้เม็ดยาที่มีการปกป้องตัวยาจากกรดในกระเพาะอาหาร โดยตัวยาแต่ละชนิด จะมีเทคนิคต่างๆ ในการเตรียมเม็ดยาให้มีคุณสมบัติที่ทนต่อกรดในกระเพาะอาหารและปลดปล่อยตัวยาออกมาเมื่ออยู่ในลำไส้เล็ก ด้วยเหตุนี้เม็ดยาของยาในกลุ่มนี้จึงห้ามบดหรือ

เคี้ยวเม็ดยา เพราะจะทำให้สารที่เคลือบตัวยายับยั้งการดูดในกระเพาะถูกทำลาย และตัวยาก็จะสัมผัสกับกรดในกระเพาะอาหารก่อนจะถึงลำไส้เล็ก เป็นผลให้ประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของยาลดลง ดังนั้นการรับประทานจึงควรรับประทานโดยการกลืนทั้งเม็ด ห้ามหัก แบ่ง เคี้ยว บด หรือ ทำแตก ยกเว้นรูปแบบยาบางชนิดคือ Fast Disintegrating Tablet (FDT) และ Multiple Unit Pellet System (MUPS) ซึ่งสามารถนำมามอมในปากให้แตกตัว (FDT), หรือนำมาผสมในน้ำจำนวนเล็กน้อยให้แตกตัว (FDT และ MUPS) เม็ดยารูปแบบนี้สามารถตัดแบ่งได้ แต่ห้ามบด หรือเคี้ยวเม็ดยา นอกจากนี้ยากลุ่มนี้ควรรับประทานก่อนอาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมง เนื่องจากอาหารมีผลลดการดูดซึมยา

### ข้อห้ามใช้

ไม่ควรใช้ยากลุ่ม PPIs กับผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยา กลุ่มนี้ถ้าหากมีประวัติแพ้ยาตัวใดตัวหนึ่งในกลุ่มนี้จะมีโอกาสที่จะแพ้ยาตัวอื่นๆ ในกลุ่มนี้เช่นกันเนื่องจากมีลักษณะโครงสร้างทางเคมีที่คล้ายคลึงกัน (substituted benzimidazoles)

### ข้อควรระวังในการใช้ยา

ยาในกลุ่ม PPIs ส่วนใหญ่จะไม่แนะนำให้ใช้ในเด็ก เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก ยกเว้นยา omeprazole ซึ่งสามารถใช้ในเด็กอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไปได้ และยา lansoprazole ซึ่งสามารถใช้ในเด็กอายุตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไปได้ อย่างไรก็ตาม การพิจารณาใช้ยาสำหรับผู้ป่วยเด็ก ในบางครั้งขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์

### อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ของยาในกลุ่ม PPIs ที่พบบ่อยมักเป็นอาการเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง ท้องเสีย ท้องผูก ท้องอืด อาหารไม่ย่อย ปากแห้ง คลื่นไส้ อาเจียน เอนไซม์ของตับเพิ่มขึ้น เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่พบได้บ้าง เช่น ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ นอนไม่หลับ ง่วงนอน ผื่นแพ้ยา ภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตก เต้านมโต พบไซโตเลียมออกมาในปัสสาวะมากกว่าปกติ เป็นต้น<sup>11-13</sup> ซึ่งถ้าหากพบว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถทนได้ หรือพบว่าเกิดผื่นที่ผิวหนังที่สงสัยว่าแพ้ยา ให้หยุดยาและมาปรึกษาแพทย์ทันที

### อาการข้างเคียง

อาการข้างเคียงที่มีรายงาน ได้แก่ การทำให้เกิดการหลั่งกรดน้อยลง (hypochlorhydria) ซึ่งส่งผลให้เกิดแบคทีเรีย

เพิ่มมากขึ้นในกระเพาะอาหาร (gastric bacterial overgrowth) ผลในทางคลินิกของภาวะนี้ยังไม่ทราบแน่นอน มีรายงานว่าทำให้เกิดการติดเชื้อในโรงพยาบาลเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะระบบทางเดินหายใจในผู้ป่วยหนัก เนื่องจาก การยับยั้งการหลั่งกรดเป็นเวลานาน ทำให้มีการสร้างสารประกอบ N-nitrosamine ในกระเพาะอาหาร จากการที่มีแบคทีเรียก่อโรคเพิ่มมากขึ้นนั่นเอง เนื่องจากไม่มีกรดไปทำลายแบคทีเรียเหล่านี้ ทำให้แบคทีเรียเหล่านี้มีจำนวนมากขึ้นก่อโรคขึ้นมาได้ และนอกจากนั้นยังทำให้แบคทีเรียประจำถิ่น (normal flora) ลดลง และยังสามารถทำให้สมดุลของทางโภชนาการเปลี่ยนแปลงไป เช่น ทำให้เกิดการขาดวิตามินบี 12 ได้ เนื่องจากวิตามินบี 12 ไม่สามารถถูกปลดปล่อยออกมาจากอาหารได้ถ้าอยู่ในสภาวะที่ปราศจากกรด โดยมีรายงานสนับสนุนว่า ในผู้ป่วยโรค cystic fibrosis นั้น กลุ่มที่ได้รับ PPIs และไม่ได้รับนั้น มีระดับวิตามินบี 12 แตกต่างกันอย่างชัดเจน<sup>14</sup>

ส่วนอาการข้างเคียงจากยา PPIs เมื่อใช้ยาเป็นเวลานาน นั้น มีรายงานการศึกษาถึงการให้ PPIs ขนาดสูงในหนูทดลองพบว่าเกิดภาวะ hypergastrinemia, endocrine cell hyperplasia และ carcionid tumor ได้ ส่วนในคนพบเพียงภาวะ hypergastrinemia เท่านั้นและหายไปเมื่อหยุดยา นอกจากนั้นยังมีรายงานว่าเกิดภาวะ enterochromaffin-like cell hyperplasia และ gastric polyps ในผู้ใหญ่ที่ได้ PPIs เป็นเวลานาน Pashankar และคณะ<sup>15</sup> ได้ติดตาม เด็ก 6 คน อายุระหว่าง 4-7 ปี ที่ได้ omeprazole พบว่า มีการเพิ่มขึ้นของอัตราส่วนระหว่าง G cells D cell เท่านั้น แต่จากการติดตามหลายปีก็ไม่พบว่าเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง<sup>15</sup> อย่างไรก็ตาม ความปลอดภัยของการใช้ยา PPIs ในระยะยาวในเด็ก ยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอน

### ปฏิกริยาระหว่างยา

ยาในกลุ่ม PPIs มีปฏิกริยาระหว่างยาที่มีความสำคัญ ดังนี้

1. ยากลุ่มนี้สามารถลดการดูดซึมยา ketoconazole, itraconazole, atazanavir ได้ เนื่องจากยาทำให้ความเป็นกรดในกระเพาะอาหารลดลง
2. ยากลุ่มนี้จะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยเอนไซม์ระบบเอนไซม์ cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) เป็นหลัก ดังนั้นถ้าหากมีการใช้ยาที่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าว อาจส่งผลต่อระดับของยาในกลุ่ม PPIs ในร่างกายได้ ดังนั้นอาจต้องมีการปรับขนาดยากลุ่มนี้ในระหว่างที่ได้รับร่วมกับยาที่มีผลต่อเอนไซม์ CYP2C19 ยาที่มีผลต่อเอนไซม์ดังกล่าวจะมีทั้งยาที่ชักนำเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ (ทำให้มีระดับยา PPIs ในร่างกายลดลง) เช่น carbamazepine, phenytoin,

phenobarbital, rifampicin เป็นต้น และยาที่มีผลลดยับยั้ง เอนไซม์ CYP2C19 (ทำให้มียา PPIs ในร่างกายเพิ่มขึ้น) เช่น fluconazole, fluvoxamine, gemfibrozil, isoniazid, ticlopidine เป็นต้น<sup>16</sup>

3. กรณีที่คนไข้ได้รับยาต้านแข็งตัวของเลือดในกลุ่ม coumarin เช่น warfarin ร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs ควรมีการติดตามค่า prothrombin time และ ค่า INR เป็นระยะ ทั้งก่อนเริ่มการรักษา ระหว่างการรักษา และเมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยยาในกลุ่ม PPIs

### การเก็บรักษา

ควรเก็บรักษา ยา PPIs ในที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส ในภาชนะปิดสนิทและป้องกันแสง ไม่ควรนำเม็ดยาออกจากแผงยาถ้ายังไม่ใช้

## สรุป

ยา PPI มีบทบาทสำคัญในเด็กเนื่องจากสามารถลดกรดได้อย่างมีประสิทธิภาพเมื่อเทียบกับ H2RAs ได้มีการรับรองการใช้ยารักษาโรคกรดไหลย้อน (GERD) ในเด็ก โดยใช้ขนาดยา 1 มก./กก./วัน โดยแบ่งให้วันละ 1 ถึง 2 ครั้ง<sup>17</sup> และยาที่มีการศึกษาในเด็กเพียงพอและยอมรับว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคดังกล่าว มีเพียง 2 ตัว คือ omeprazole และ lansoprazole และจัดทำรูปแบบยาให้รับประทานได้ง่ายขึ้นในเด็ก เช่น ละลายในน้ำได้เล็กน้อย มีรสชาติขมรับประทานไม่ขม เป็นต้น รวมทั้งได้คิดค้นวิธีการบริหารยาในรูปแบบต่างๆ ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยเด็กที่ไม่สามารถกลืนแคปซูลเดี่ยวๆ ได้และการบริหารยาในผู้ป่วยเด็กที่ต้องใส่สายให้อาหาร อย่างไรก็ตาม การใช้ยา PPIs เป็นระยะเวลานาน ควรอยู่ภายใต้ดุลพินิจและการดูแลของแพทย์ระบบทางเดินอาหารเท่านั้น

### เอกสารอ้างอิง

1. Huang JQ, Hunt RH. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H(2) - receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001; 15: 355-70.
2. Wilde MI, McTavish D. Omeprazole. An update of its pharmacology and therapeutic use in acid - related disorders. Drugs 1994; 48: 91-132.
3. Alliet P, Raes M, Bruneel E, Gillis P. Omeprazole in infants with cimetidine - resistant peptic esophagitis. J Pediatr 1998; 132: 352-4.

4. Karjoo M, Kane R. Omeprazole treatment of children with peptic esophagitis refractory to ranitidine therapy. Arch Pediatr Adolesc Med 1995; 149: 267-71.
5. Cucchiara S, Minella R, Iervolino C, Franco MT, Campanozzia A, Franceschi M, et al. Omeprazole and high dose ranitidine in the treatment of refractory reflux oesophagitis. Arch Dis Child 1993; 69: 655 - 9.
6. Zimmermann AE, Walters JK, Katoma BG, Souney PE, Levine D. A review of omeprazole use in the treatment of acid-related disorders in children. Clin Ther 2001; 23: 660-79.
7. Phillips JO, Metzler MH, Palmieri MT, Hackfeldt RE, Dahl NG. A prospective study of simplified omeprazole suspension for the prophylaxis of stress-related mucosal damage. Crit Care Med 1998; 24:1793-800.
8. Lasky MR, Metzler MH, Phillips JO. A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleeding from stress ulcers in mechanically ventilated trauma patients. J Trauma 1998; 44: 527-33.
9. Franco MT, Salvia G, Terrin G, Spadaro R, De Rosa I, Iula VD, et al. Lansoprazole in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease in childhood. Dig Liver Dis 2000; 32: 660-6.
10. Faure C, Michaud L, Shaghghi EK, Popon M, Laurence M, Mougnot JF, et al. Lansoprazole in children: pharmacokinetics and efficacy in reflux esophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1397-402.
11. Vandenplas Y, Belli D, Benhamou P, Cadranel S, Cezard JP, Cucchiara S, et al. A critical appraisal of current management practices for infant regurgitation recommendations of a working party. Eur J Pediatr 1997; 156: 343-57.
12. Leufkens H, Claessens A, Heerdink E, van Eijk J, Lamers CB. A prospective follow-up study of 5,669 users of lansoprazole in daily practice. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 887-97.
13. Castot A, Bidault I, Dahan R, Efthymiou ML. Evaluation of unexpected and toxic effects of omeprazole (Mopral) reported to the regional centers of pharmacovigilance during the first 22 postmarketing month. Therapie 1993; 48: 469-74.
14. ter Heide H, Hendriks HJ, Heijmans H, Menheere PP, Spaapen LJ, Bakker JA, et al. Are children with cystic fibrosis who are treated with a proton- pump inhibitor at risk for vitamin B(12) deficiency? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 33: 342-5.
15. Pashankar DS, Israel DM, Jevon GP, Buchan AM. Effect of

- long - term omeprazole treatment on antral G and D cell in children. JPGN 2001; 33: 537-42.
16. Israel DM, Hassall E. Omeprazole and other proton pump inhibitors : pharmacology, efficacy, and safety, with special reference to use in children. JPGN1998; 27: 568-79.
17. Rerksuppaphol S, Barnes G. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children : recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. JPGN 2002; 35: 583.

