



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

ชื่อเรื่อง ประสิทธิผลของยา Plecanatide ในการรักษาภาวะ
ท้องผูกเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ

รหัส: 1008-1-000-004-09-2561

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 22 กันยายน 2561

วันที่หมดอายุ 21 กันยายน 2562

ชื่อ-นามสกุลผู้เขียน ภญ.ศุภรดา ชัยม่าน

วัตถุประสงค์

เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึง

1. ข้อมูลด้านเภสัชวิทยา และประสิทธิผลของยา Plecanatide
2. แนวทางการพัฒนายาที่ใช้ในการรักษาภาวะท้องผูกเรื้อรัง

บทคัดย่อ

ภาวะท้องผูกเรื้อรัง เป็นภาวะที่มีการถ่ายอุจจาระลำบากติดต่อกันนานกว่า 3 เดือน ซึ่งมากกว่าร้อยละ 90 จะหาสาเหตุไม่พบ การรักษาจึงอาศัยการให้คำแนะนำการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ร่วมกับการใช้ยาระบาย (laxatives) กลุ่มต่างๆ เช่น Osmotic laxatives, Stimulant laxatives ซึ่งยาระบายแต่ละชนิดมีกลไกในการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน จึงมีประสิทธิผล และอาการข้างเคียงที่แตกต่างกันไป แม้ว่าภาวะท้องผูกเรื้อรังจะไม่ใช่วะที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับอันตรายถึงชีวิต แต่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก จึงเป็นที่มาของการพัฒนายาทางเลือกใหม่อย่าง Plecanatide ที่เป็นยาในกลุ่ม Guanylate Cyclase-C (GC-C) agonist ซึ่งในปัจจุบันแนวทางการรักษาภาวะท้องผูกเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุของ American College of Gastroenterology ได้มีการแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม GC-C agonist ในการรักษาภาวะท้องผูกเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ โดยจะกระตุ้นการหลั่งน้ำมายังบริเวณส่วนท่อ (lumen) ของลำไส้ จากการศึกษาทางคลินิกที่เปรียบเทียบกับยาหลอกทั้งที่ศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี และในผู้ป่วยภาวะท้องผูกเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ พบว่า คนที่ได้รับ Plecanatide ขนาด 3 mg และ 6 mg วันละครั้ง หลายรายเกิดการถ่ายอุจจาระครั้งแรกภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา และมีความเหลวของอุจจาระวัดโดย Bristol Stool Form Scale (BSFS) อยู่ในเกณฑ์ปกติ พร้อมทั้งมีการตอบสนองต่อการรักษาภาวะท้องผูกเรื้อรัง วัดโดยแบบสอบถาม Complete Spontaneous Bowel Movement (CSBM) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$, < 0.001) Plecanatide จึงเป็นยาทางเลือกหนึ่งที่ใช้ในการรักษาภาวะดังกล่าวได้

คำสำคัญ: ภาวะท้องผูกเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ, chronic idiopathic constipation, Guanylate Cyclase-C agonist, Plecanatide

บทนำ

ภาวะท้องผูก (Constipation)¹⁻³ หมายถึง ภาวะที่มีการถ่ายอุจจาระลำบาก ซึ่งตาม Rome III criteria กำหนดเกณฑ์ในการวินิจฉัย คือ มีอาการดังต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ข้อ โดยที่เริ่มมีอาการครั้งแรกนานกว่า 6 เดือน ได้แก่

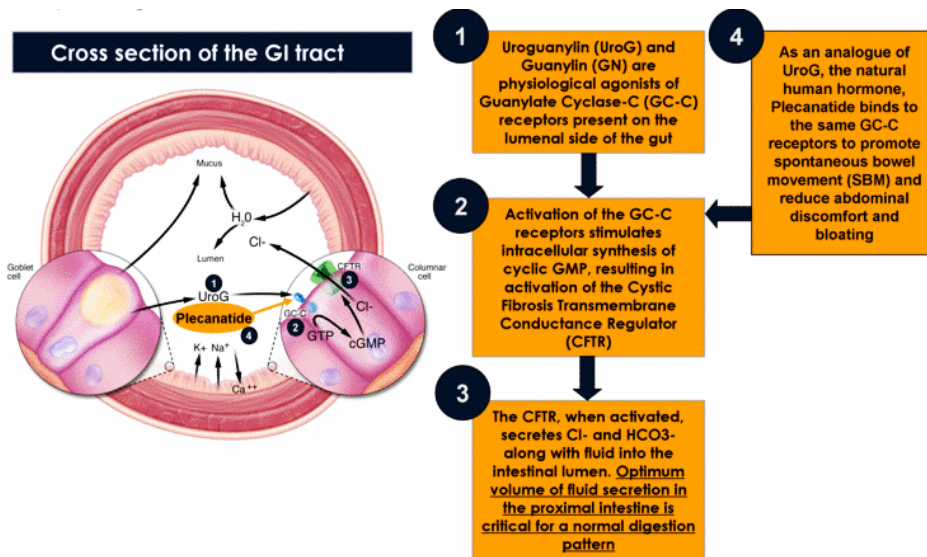
1. ถ่ายอุจจาระน้อยกว่า 3 ครั้ง/สัปดาห์

2. ต้องเบ่งมากกว่าปกติ
3. อุจจาระเป็นก้อนแข็ง (lumpy or hard stool)
4. รู้สึกถ่ายอุจจาระไม่สุด
5. มีความรู้สึกถ่ายไม่ออกเนื่องจากมีสิ่งอุดตันบริเวณทวารหนัก
6. ต้องใช้นิ้วมือช่วยในการถ่ายอุจจาระ

หากมีภาวะท้องผูกเป็นเวลานานอย่างน้อย 3 เดือน จัดเป็นภาวะท้องผูกเรื้อรัง (Chronic constipation) ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก โดยพบอุบัติการณ์ในคนไทยร้อยละ 24² ภาวะท้องผูกเกิดได้จาก 4 สาเหตุหลัก ได้แก่ 1.โรคทางกาย เช่น เบาหวาน โรคทางระบบประสาท 2.ยา เช่น Chlorpheniramine ที่มีฤทธิ์ Anticholinergic 3.การอุดตันของลำไส้ 4.การทำงานของลำไส้ หรือกล้ามเนื้อที่คุมการขับถ่ายผิดปกติ ซึ่งในสาเหตุต่างๆที่กล่าวมาข้างต้น พบว่ามีผู้ป่วยเพียงจำนวนน้อยเท่านั้นที่ทราบสาเหตุของภาวะท้องผูกเรื้อรัง มากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยจะหาสาเหตุไม่พบ (Chronic idiopathic constipation; CIC) โดยสาเหตุต่างๆข้างต้นมีผลรบกวนการทำงานของเส้นประสาทในลำไส้ หรือที่เรียกว่า Enteric nervous system ที่ควบคุมการบีบตัวของลำไส้ และการหลั่งน้ำมายังบริเวณ lumen ทำให้ลำไส้บีบตัวลดลง และหลั่งน้ำมายัง lumen ของลำไส้ลดลง ส่งผลให้เกิดภาวะท้องผูกเรื้อรังเกิดขึ้น

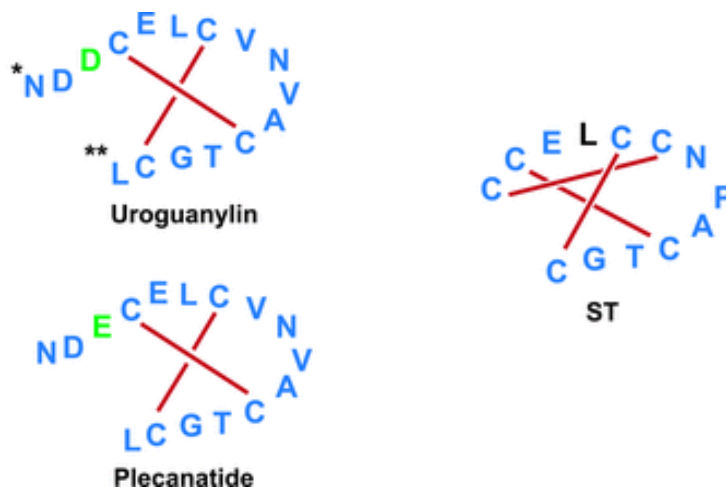
การรักษาภาวะท้องผูกเรื้อรัง²⁻³ อาศัยการให้คำแนะนำเกี่ยวกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมแก่ผู้ป่วย ได้แก่ เพิ่มการรับประทานผัก ผลไม้ อาหารที่มีใยอาหารสูง การดื่มน้ำมากๆ หมั่นออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ รวมไปถึงการฝึกนิสัยการขับถ่ายที่ดี ร่วมกับการใช้ยาระบายกลุ่มต่างๆที่ออกฤทธิ์บรรเทาอาการภาวะท้องผูกเรื้อรัง ได้แก่ ยาระบายที่กระตุ้นการบีบตัวของลำไส้ (Stimulant laxatives) เช่น Bisacodyl ยาระบายที่กระตุ้นการหลั่งน้ำมายัง lumen (Osmotic laxatives) เช่น Lactulose ยาระบายที่เพิ่มปริมาณอุจจาระ (Bulk-forming laxatives) เช่น Methylcellulose และยาระบายที่ทำให้อุจจาระนิ่มขึ้น (Stool softeners) เช่น Docusate ซึ่งหากใช้ยาระบาย 4 กลุ่มมาตรฐานดังกล่าวแล้วไม่ได้ผล ยังคงมีภาวะท้องผูกเรื้อรัง จาก American College of Gastroenterology^{1,4} แนะนำให้รักษาด้วยยากกลุ่มใหม่ ได้แก่ ยาระบายที่เป็นตัวกระตุ้นกระตุ้น Chloride channel ที่ลำไส้ (Chloride channel type 2 activators) คือ Lubiprostone, ยาระบายที่เป็นตัวกระตุ้นการบีบตัวของลำไส้ผ่านตัวรับชนิดซีโรโทนินชนิดย่อยที่ 4 (Serotonin-4 receptor agonists; 5-HT₄ Rc agonists) คือ Prucalopride และยาระบายที่กระตุ้นการหลั่งน้ำมายัง lumen ผ่านการกระตุ้น GC-C receptor (GC-C agonists) คือ Linaclotide และ Plecanatide

GC-C receptor เป็น receptor ที่อยู่บริเวณผนังลำไส้ฝั่งที่ต่อกับ lumen โดยปกติในธรรมชาติจะมีสาร 2 ชนิด ซึ่งมีโครงสร้างเป็นสายกรดอะมิโน ที่สามารถจับ และกระตุ้นการทำงานของ receptor ดังกล่าวได้ ได้แก่ Enterotoxin ที่สร้างจากเชื้อ *Escherichia coli* และ Uroguanylin ซึ่งสาร 2 ชนิดนี้จะจับ และกระตุ้นการทำงานของ receptor ดังกล่าว ทำให้ Cyclic GMP เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดการหลั่ง Chloride และ Bicarbonate ออกมายังบริเวณ lumen ของลำไส้ จึงเกิดการดึงน้ำตามเข้ามาบริเวณ lumen กระตุ้นให้ลำไส้เกิดการบีบตัว และขับถ่ายอุจจาระ แม้สาร 2 ชนิดนี้สามารถกระตุ้นการขับถ่ายอุจจาระผ่านการกระตุ้นการทำงานของ GC-C receptor ได้เหมือนกัน แต่ก็มีคุณสมบัติที่แตกต่างกัน คือ Enterotoxin ที่สร้างจากเชื้อ *Escherichia coli* จะกระตุ้นการทำงานของ receptor โดยไม่ขึ้นกับ pH ทำให้มีการหลั่งน้ำมายัง lumen ปริมาณมาก จึงอาจเป็นสาเหตุให้เกิดท้องเสียได้ ปัจจุบันมียาที่พัฒนาเลียนแบบสารนี้ คือ Linaclotide ในขณะที่ Uroguanylin จะกระตุ้นโดยขึ้นกับ pH ซึ่งกระตุ้นได้ดีที่ pH 5.5 ที่เป็นสภาวะของบริเวณลำไส้เล็ก ทำให้เกิดการหลั่งน้ำมายัง lumen ในปริมาณที่เหมาะสม กระตุ้นให้เกิดการขับถ่ายอุจจาระ แต่ไม่ก่อให้เกิดท้องเสีย จึงเป็นข้อดีในการพัฒนายา Plecanatide ที่เลียนแบบ Uroguanylin แสดงกลไกดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยา Plecanatide¹²

ทั้งนี้เนื่องมาจากการมี aspartate ที่ N terminal และ leucine ที่ COOH terminal ในโครงสร้าง ทำหน้าที่เป็น pH sensing ทำให้ Uroguanylin และยา Plecanatide ซึ่งพัฒนาขึ้นมาเลียนแบบ เลือักจับกับ GC-C receptor ได้ในสภาวะข้างต้น¹³ แสดงดังรูปที่ 2

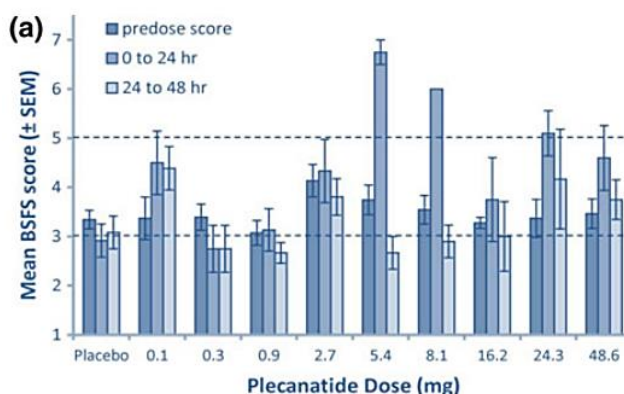


รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างของ Uroguanylin, Plecanatide และ ST (Enterotoxin ที่สร้างจากเชื้อ *Escherichia coli*) โดย * และ ** คือส่วนโครงสร้างที่แสดงคุณสมบัติ pH sensing¹³

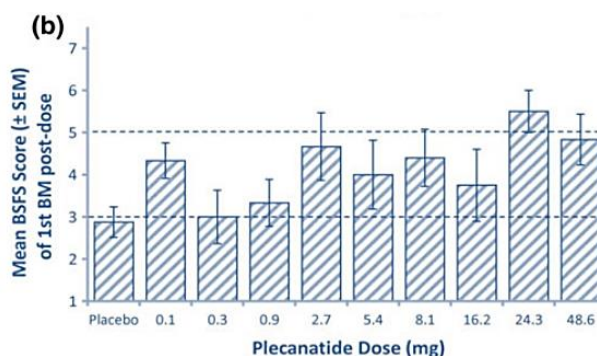
Plecanatide เป็นยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะที่ มีการดูดซึมต่ำ จึงไม่สามารถวัด พื้นที่ใต้กราฟของระดับยาในเลือดกับเวลา (area under the concentration time curve, AUC) ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดกับเวลา (the peak concentration level, C_{max}) และ ค่าครึ่งชีวิต (half-life) ได้ และจากการที่ยามีโครงสร้างเป็นสายกรดอะมิโนจึงถูกสลายเป็นกรดอะมิโนอยู่ใน lumen⁸

การศึกษาโดย Shailubhai และคณะ⁵ ทำการศึกษาแบบ Phase I, First-In-Human, Single site, Single ascending dose, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled study เพื่อศึกษาความปลอดภัย เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และการทนต่อยา Plecanatide ในคนสุขภาพดีจำนวน 72 คนโดยต้องงดเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีนหรือแอลกอฮอล์เป็นส่วนประกอบ อย่าง

น้อย 36 ชั่วโมงก่อนใช้ยา ตลอดจนไม่มีประวัติต้องใช้ยา ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือสมุนไพรที่มีฤทธิ์ช่วยบรรเทาอาการท้องผูกในช่วง 30 วันก่อนเข้าการศึกษา ทำการเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาเข้า 9 กลุ่มการศึกษาตามขนาดยาที่กำหนดจากการศึกษาในหนู ได้แก่ 0.1 mg, 0.3 mg, 0.9 mg, 2.7 mg, 5.4 mg, 8.1 mg, 16.2 mg, 24.3 mg และ 48.6 mg แต่ละกลุ่มจะมีผู้เข้าร่วมการศึกษา 8 คน ประกอบด้วยผู้ที่ได้รับ Plecanatide 6 คน และผู้ที่ได้รับยาหลอก 2 คน ทำการติดตามระดับยาในเลือดก่อนและหลังรับประทานยา ประเมินระยะเวลาที่มีการถ่ายอุจจาระครั้งแรกหลังได้รับยา ความถี่ในการถ่ายอุจจาระ และประเมินความเหลวของอุจจาระโดยใช้ Bristol Stool Form Scale (BSFS) ณ เวลาก่อนได้รับยา, ช่วงเวลา 0-24 ชั่วโมง และ ช่วงเวลา 24-48 ชั่วโมงหลังได้รับยา ผลการศึกษาพบว่า ผู้ที่ได้รับ Plecanatide ส่วนใหญ่เกิดการถ่ายอุจจาระครั้งแรกภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา และมีความเหลวของอุจจาระอยู่ในเกณฑ์ปกติ (คะแนน BSFS อยู่ในช่วง 3-5) นอกจากนี้อุจจาระในช่วง 0-24 ชั่วโมง จะมีความเหลวมากกว่าช่วง 24-48 ชั่วโมงหลังได้รับยา และก่อนได้รับยา แสดงดังรูปที่ 3 และ 4



รูปที่ 3 ความเหลวของอุจจาระจากการถ่ายอุจจาระในช่วงก่อนได้รับยา, 0-24 ชั่วโมง และ 24-48 ชั่วโมงหลังได้รับยา



รูปที่ 4 ความเหลวของอุจจาระจากการถ่ายอุจจาระครั้งแรกหลังได้รับยา วัดโดย BSFS

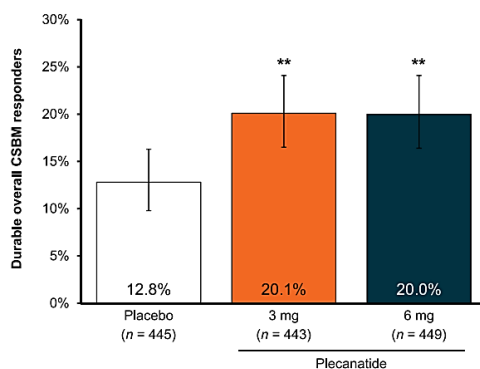
ด้านความปลอดภัย จากการศึกษาไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยา Plecanatide อาการข้างเคียงที่พบมากที่สุดคือ ท้องเสีย (ร้อยละ 15.1 และ 16.7 ในกลุ่มที่ได้รับ Plecanatide และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ) ส่วนอาการข้างเคียงอื่นๆที่พบ ได้แก่ ไม่สบายท้อง (ร้อยละ 5.7 และ 0) คลื่นไส้ (ร้อยละ 5.7 และ 0) อาเจียน (ร้อยละ 3.8 และ 0) เป็นต้น ตลอดจนตรวจไม่พบระดับยาในเลือดในทุกเวลาที่กำหนด สะท้อนการออกฤทธิ์ของยาแบบเฉพาะที่ จึงค่อนข้างปลอดภัย

จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นถึงแนวโน้มที่ดีของยา Plecanatide ในการช่วยบรรเทาการขับถ่ายอุจจาระลำบาก จากการเพิ่มความเหลวของอุจจาระให้ขับถ่ายง่ายขึ้น แต่ไม่เหลวจนก่อให้เกิดท้องเสีย ไม่พบการเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยา และ

ตรวจไม่พบระดับยาในเลือด โดยขนาดยาในช่วง 0.3 ถึง 9 mg เป็นขนาดที่มีแนวโน้มให้ผลลัพธ์ทางการรักษาที่ต้องการอยู่ในระดับดี (คะแนน BSFS ใกล้เคียงกัน) นำไปสู่การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยภาวะท้องผูกเรื้อรัง

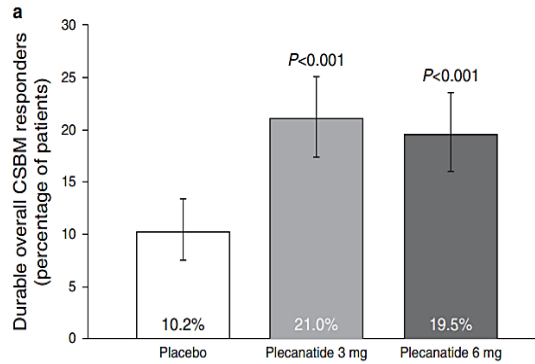
การศึกษาโดย Demicco และคณะ⁶ และการศึกษาโดย Miner และคณะ⁷ ทำการศึกษาแบบ Phase III, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled study เหมือนกัน เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยา Plecanatide 3 mg และ 6 mg วันละครั้ง เปรียบเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วยที่มีภาวะท้องผูกเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ ตามเกณฑ์ของ Rome III criteria แต่ไม่มีภาวะ Irritable bowel disease อายุ 18-80 ปี BMI 18-40 kg/m² และไม่เป็นโรค หรือภาวะที่มีผลต่อการขับถ่ายอุจจาระ จำนวน 1,337 และ 1,346 คน ตามลำดับ โดยสุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาเข้าสู่ 3 กลุ่มการศึกษา ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับ Plecanatide 3 mg 6 mg และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จะได้รับยาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ติดตามการถ่ายอุจจาระทุกวัน ทั้งจำนวนครั้ง เวลา ความเหลวของอุจจาระ ความรู้สึกถ่ายอุจจาระสุด และผู้ป่วยจะได้รับยา Bisacodyl หากมีอาการท้องผูก ไม่ถ่ายอุจจาระนาน 3 วันติดต่อกันในระหว่างการศึกษา ติดตามตั้งแต่ 2 สัปดาห์ก่อนได้รับยาในการศึกษา (เก็บข้อมูลเป็น baseline) จนถึง 2 สัปดาห์หลังได้รับยาในการศึกษาครบตามกำหนด และสัปดาห์ที่ 4, 8, 12 และ 14 จะให้ทำแบบสอบถามเกี่ยวกับอาการของภาวะท้องผูกเรื้อรัง คุณภาพชีวิต และความพึงพอใจในการใช้ยาที่ได้รับในการศึกษา ทั้ง 2 การศึกษาแสดงผลการศึกษาไปในทางเดียวกัน แตกต่างกันเพียงตัวเลขของผลการศึกษา กำหนดวัตถุประสงค์หลักของการศึกษา คือ ร้อยละของผู้ที่ตอบสนองต่อยาโดยรวม ซึ่งหมายถึง ผู้ที่ถ่ายอุจจาระตั้งแต่ 3 ครั้ง/สัปดาห์ ขึ้นไป เป็นเวลาอย่างน้อย 9 ใน 12 สัปดาห์ ซึ่งต้องมียาอย่างน้อย 3 สัปดาห์ ในช่วง 4 สัปดาห์สุดท้ายที่ได้รับยา และในการถ่ายอุจจาระทุกครั้งที่นั่ง ต้องรู้สึกถ่ายอุจจาระสุด

ผลการศึกษาทั้งสองการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Plecanatide มีร้อยละของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาโดยรวมสูงมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยทั้งสองการศึกษาพบผลลัพธ์ประสิทธิผลของยา Plecanatide มีค่าใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 20.00-20.01 ในการศึกษาของ Demicco และคณะ⁶ (ร้อยละ 20.1, 20.0 และ 12.8 ในกลุ่มที่ได้รับยา Plecanatide 3 mg, 6 mg และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ตามลำดับ, $p < 0.01$) (รูปที่ 5) และร้อยละ 19.5-21.0 ในการศึกษาของ Miner และคณะ⁷ (ร้อยละ 21.0, 19.5 และ 10.2 ในกลุ่มที่ได้รับยา Plecanatide 3 mg, 6 mg และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ตามลำดับ, $p < 0.001$) (รูปที่ 6) ยิ่งไปกว่านั้นจะเห็นว่าการได้รับยา Plecanatide ขนาด 3 mg วันละครั้งจะมีประสิทธิผลเหนือกว่าการได้รับขนาด 6 mg อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



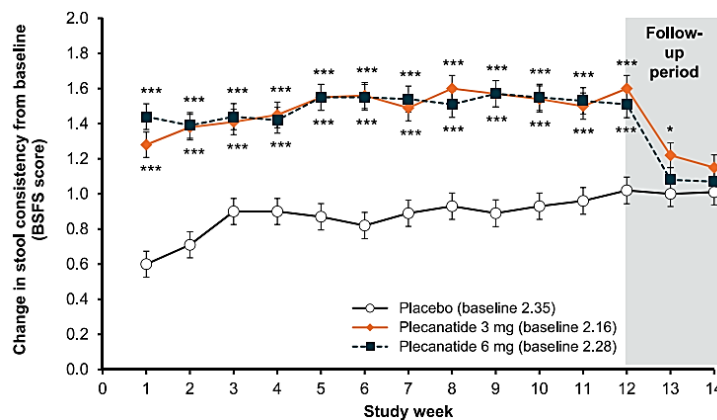
รูปที่ 5 ร้อยละของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาโดยรวมในการศึกษาของ Demicco และคณะ⁶

(** แสดงถึงนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก)

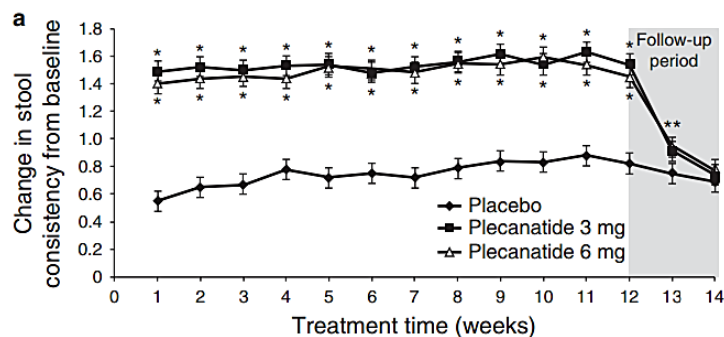


รูปที่ 6 ร้อยละของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาโดยรวมในการศึกษาของ Miner และคณะ⁷

เมื่อพิจารณาด้านความเหลวของอุจจาระพบว่า ผลลัพธ์ในการศึกษาของ Demicco และคณะ⁶ (รูปที่ 7) และการศึกษาของ Miner และคณะ⁷ (รูปที่ 8) มีความสอดคล้องกัน โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Plecanatide ทั้งสองความแรงจะมีความเหลวของอุจจาระเพิ่มขึ้นในทุกสัปดาห์ ตลอดระยะเวลา 12 สัปดาห์ที่ใช้ยา Plecanatide ทั้งนี้จะเห็นว่าการได้รับยาในขนาด 3 และ 6 mg ส่งผลให้อุจจาระเหลวไม่แตกต่างกัน ในขณะที่ความเหลวของอุจจาระที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ Plecanatide ยังคงจัดอยู่ในลักษณะปกติ (ค่า BSFS อยู่ในช่วง 3-5 คะแนน) แสดงให้เห็นว่า ยาไม่ได้ทำให้อุจจาระเหลวจนอาจเกิดภาวะท้องเสียได้ ตลอดจนเมื่อหยุดใช้ยาจะพบว่า ความเหลวของอุจจาระในกลุ่มที่ได้รับยา Plecanatide ทั้งสองกลุ่มจะลดลง จนใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก



รูปที่ 7 การเปลี่ยนแปลงของความเหลวของอุจจาระในระหว่างได้รับยา (สัปดาห์ที่ 1-12) และหลังจากหยุดใช้ยา 2 สัปดาห์ (สัปดาห์ที่ 13-14) ในรูปแบบ BSFS score ในการศึกษาของ Demicco และคณะ⁶
 (***) แสดงถึง $p < 0.001$, * แสดงถึง $p < 0.05$ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก)



รูปที่ 8 การเปลี่ยนแปลงของความเหลวของอุจจาระในระหว่างได้รับยา (สัปดาห์ที่ 1-12) และหลังจากหยุดใช้ยา 2 สัปดาห์ (สัปดาห์ที่ 13-14) ในรูปแบบ BSFS score ในการศึกษาของ Miner และคณะ⁷
(* แสดงถึง $p < 0.001$ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก)

เมื่อพิจารณาภาพรวมคะแนนการเปลี่ยนแปลงความเหลวของอุจจาระตลอดระยะเวลา 12 สัปดาห์พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา Plecanatide จะมีความเหลวของอุจจาระเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในการศึกษาของ Demicco และคณะ⁶ (ค่า BSFS score เพิ่มขึ้น 1.49, 1.5 และ 0.87 ในกลุ่มที่ได้รับยา Plecanatide 3 mg, 6 mg และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ตามลำดับ, $p < 0.001$) และการศึกษาของ Miner และคณะ⁷ (ค่า BSFS score เพิ่มขึ้น 1.5, 1.5 และ 0.8 ในกลุ่มที่ได้รับยา Plecanatide 3 mg, 6 mg และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ตามลำดับ, $p < 0.001$)

ผลจากการทำแบบสอบถามเกี่ยวกับอาการของภาวะท้องผูกเรื้อรัง คุณภาพชีวิต และความพึงพอใจในการใช้ยาที่ได้รับในการศึกษา ประเมินโดยใช้ Patient Assessment of Constipation-Symptoms (PAC-SYM) ในการประเมินระดับความรุนแรงของอาการทางช่องท้อง (abdominal) ไส้ตรง (rectal) และอุจจาระ (stool) สำหรับผู้ป่วยภาวะท้องผูกเรื้อรัง และใช้ Patient Assessment of Constipation-Quality of Life (PAC-QoL) ในการประเมินผลของภาวะท้องผูกต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ในช่วง 12 สัปดาห์ที่ได้รับยาในการศึกษา ทั้งสองการศึกษา พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Plecanatide ทั้งสองความแรง รู้สึกว่าอาการของภาวะท้องผูกเรื้อรังดีขึ้น มีความพึงพอใจ และประสงค์ที่จะใช้ยาที่ได้รับในการศึกษาอย่างต่อเนื่อง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงผลของการศึกษา Demicco และคณะ⁶ ดังนี้ คะแนน PAC-SYM ลดลง -1.12, -1.10 และ -0.94 ในกลุ่มที่ได้รับยา Plecanatide 3 mg ($p = 0.002$), 6 mg ($p = 0.009$) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ตามลำดับ ซึ่งคะแนนที่ลดลงแสดงถึงอาการที่ดีขึ้น เมื่อลดลง -0.6 แสดงถึงนัยสำคัญในทางคลินิก¹⁰ คะแนน PAC-QoL ลดลง -1.13, -1.11 และ -0.92 ในกลุ่มที่ได้รับยา Plecanatide 3 mg ($p < 0.00$), 6 mg ($p = 0.001$) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ตามลำดับ ซึ่งคะแนนที่ลดลงแสดงถึงอาการที่ดีขึ้น เมื่อลดลง -1.0 แสดงถึงนัยสำคัญในทางคลินิก¹¹ ส่วนผลการศึกษาของ Miner และคณะ⁷ แสดงดังนี้ คะแนน PAC-SYM ลดลง -0.9, -0.9 และ -0.7 ในกลุ่มที่ได้รับยา Plecanatide 3 mg, 6 mg และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ตามลำดับ ($p < 0.001$) ลดลง -0.6 แสดงถึงนัยสำคัญในทางคลินิก คะแนน PAC-QoL ลดลง -1.0, -1.0 และ -0.7 ในกลุ่มที่ได้รับยา Plecanatide 3 mg, 6 mg และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ตามลำดับ ($p < 0.001$) ลดลง -1.0 แสดงถึงนัยสำคัญในทางคลินิก

นอกจากนี้จำนวนผู้ที่มีความพึงพอใจ และประสงค์จะใช้ยาต่อเนื่อง ในกลุ่มที่ได้รับยา Plecanatide ทั้งสองความแรงของทั้งสองการศึกษา มีจำนวนมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$ ในทั้งสองการศึกษา) จากผลการศึกษาข้างต้น แสดงถึงประสิทธิภาพของยา Plecanatide ในการช่วยบรรเทาอาการของภาวะท้องผูกเรื้อรัง ซึ่งเป็นภาวะที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก

ด้านความปลอดภัย อาการข้างเคียงที่พบมากที่สุดทั้งสองการศึกษา คือ ท้องเสีย โดยการศึกษา Demicco และคณะ⁶ พบร้อยละ 3.2, 4.5 และ 1.3 ในกลุ่มที่ได้รับยา Plecanatide 3 mg, 6 mg และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ตามลำดับ และร้อยละของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ออกจากการศึกษาเนื่องจากอาการท้องเสียคิดเป็นร้อยละ 1.1, 1.1 และ 0.4 ในกลุ่มที่ได้รับยา Plecanatide 3 mg, 6 mg

และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ตามลำดับ ในการศึกษาของ Miner และคณะ⁷ พบการเกิดท้องเสียร้อยละ 5.9, 5.7 และ 1.3 ในกลุ่มที่ได้รับยา Plecanatide 3 mg, 6 mg และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ตามลำดับ และร้อยละของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ออกจากการศึกษาเนื่องจากอาการท้องเสียคิดเป็นร้อยละ 5.1, 5.3 และ 1.3 ในกลุ่มที่ได้รับยา Plecanatide 3 mg, 6 mg และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ตามลำดับ

จากการศึกษาโดย Demicco และคณะ⁶ และการศึกษาโดย Miner และคณะ⁷ แสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลของยา Plecanatide 3 และ 6 mg รับประทานวันละครั้ง ในการใช้ในผู้ป่วยภาวะท้องผูกเรื้อรัง เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี จึงช่วยสนับสนุนยากลุ่มใหม่นี้ Plecanatide ให้เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาภาวะท้องผูกเรื้อรังในปัจจุบัน

จาก American College of Gastroenterology^{1,4} ยากลุ่มใหม่ที่แนะนำในการรักษาภาวะท้องผูกเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ ได้แก่ Lubiprostone , Prucalopride, Linaclotide และ Plecanatide ในกรณีที่รักษาด้วยยาระบายกลุ่มมาตรฐานแล้วไม่ได้ผล เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลด้านความปลอดภัยจาก Micromedex⁹ พบว่า ในบรรดา ยากลุ่มใหม่ทั้ง 4 รายการ Plecanatide มีอาการข้างเคียงค่อนข้างน้อย แต่ในด้านราคา Plecanatide เป็นยาที่มีราคาสูง (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบด้านความปลอดภัยยากลุ่มใหม่ที่ใช้ในการรักษาภาวะท้องผูกเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ

ตัวยาสาคัญ	ชีวประสิทธิผล	อาการข้างเคียงที่พบบ่อย ⁹
Plecanatide	Negligible ⁹ (<1 ng/ml) ⁵	<u>Serious</u> Gastrointestinal : Diarrhea (4.3-5%)
Linaclotide	Low ⁹ (absorption of linaclotide is minimal and systemic availability is low) ⁹	<u>Common</u> Gastrointestinal: Abdominal distension (1-3%), Abdominal pain (7%), Diarrhea (16-20%), Flatulence (4-6%) <u>Serious</u> Gastrointestinal : Diarrhea (Severe) (Up to 2%)
Lubiprostone	Low ⁹ (<10 pg/ml) ⁹	<u>Common</u> Gastrointestinal: Abdominal distension (3-6%), Abdominal pain (4-8%), Diarrhea (7-12%), Flatulence (4-6%), Nausea (8-29%) Neurologic: Headache (2-11%) <u>Serious</u> Cardiovascular: Hypotension, Syncope
Prucalopride	$> 90\%$ ⁹	<u>Common</u> Gastrointestinal : Abdominal pain (20%), Diarrhea (20%), Nausea (20%) Neurologic : Headache (20%)

สรุป

จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า การรับประทานยา Plecanatide 3 mg และ 6 mg วันละครั้ง มีประสิทธิผลที่ดีในการรักษาภาวะท้องผูกเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ ซึ่งเป็นภาวะที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก โดยยาไม่มีบทบาทช่วยกระตุ้นให้เกิดการขับถ่ายภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา เพิ่มความถี่ในการขับถ่าย เพิ่มความเหลวของอุจจาระ ตลอดจนช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก ในขณะที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาน้อย โดยส่วนใหญ่เป็นอาการที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน เป็นต้น ปัจจุบันยาในกลุ่ม Guanylate Cyclase - C agonist ดังเช่น Plecanatide จึงเป็นยาทางเลือกหนึ่ง

ที่ใช้ในการรักษารักษาภาวะท้องผูกเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ ตามแนวทางการรักษารักษาภาวะท้องผูกเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุของ American College of Gastroenterology⁴

ยา Plecanatide ได้รับการอนุมัติโดย U.S. Food and Drug Administration เมื่อ 19 มกราคม พ.ศ. 2560 สำหรับรักษาภาวะท้องผูกเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ และในแนวทางการรักษารักษาภาวะท้องผูกเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุของ American College of Gastroenterology⁴ ได้นำมาให้ใช้ยาในกลุ่ม Guanylate Cyclase - C agonist ในการรักษา เว้นแต่มีข้อห้ามใช้ คือ อายุต่ำกว่า 6 ปี หรือมีภาวะลำไส้อุดตัน จึงเริ่มมีการใช้กันอย่างแพร่หลายในหลายประเทศ โดยแนะนำให้รับประทานยา Plecanatide 3 mg ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ในปัจจุบันประเทศไทยยังไม่ได้นำเข้ายากลุ่มดังกล่าว แต่ในอนาคตยากลุ่มดังกล่าวอาจมีบทบาทในการนำมาใช้รักษารักษาภาวะท้องผูกเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ อย่างไรก็ตามการพิจารณาใช้ยาดังกล่าวสำหรับประชากรไทย นอกจากในด้านประสิทธิผลแล้วควรประกอบการพิจารณาพร้อมกับด้านความปลอดภัย และเศรษฐฐานะของประชากรแต่ละราย

เอกสารอ้างอิง

1. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. Am J Gastroenterol 2014;109:S2-26.
2. สมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว. Constipation. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 10 ก.พ. 2561]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.thaimotility.or.th/files/10.%E0%B8%81%E0%B8%B2%E0%B8%A3%E0%B8%A3%E0%B8%B1%E0%B8%81%E0%B8%A9%E0%B8%B2%E0%B8%97%E0%B9%89%E0%B8%AD%E0%B8%87%E0%B8%9C%E0%B8%B9%E0%B8%81.pdf>.
3. พจมาน พิศาสประภา. คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล. New option for chronic constipation management. [cited 10/2/2018]. Available from: www.luckystarmedia.co.th/download/201701CME_NewOptionforChronic.pdf
4. Hayat U, Dugum M, Garg S. Chronic constipation: update on management. Cleve Clin J Med 2017;84:397-408.
5. Shailubhai K, Comiskey S, Foss JA, Feng R, Barrow L, Comer GM, et al. Plecanatide, an oral guanylate cyclase C agonist acting locally in the gastrointestinal tract, is safe and well-tolerated in single doses. Dig Dis Sci 2013;58:2580-2587.
6. DeMicco M, Barrow L, Hickey B, Shailubhai K, Griffin P. Randomized clinical trial: efficacy and safety of plecanatide in the treatment of chronic idiopathic constipation. Therap Adv Gastroenterol 2017;10:837-51.
7. Miner PB, Koltun WD, Wiener GJ, Portilla ML, Prieto B, Shailubhai K, et al. A randomized phase III clinical trial of plecanatide, a uroguanylin analog, in patients with chronic idiopathic constipation. Am J Gastroenterol 2017;112:613-21.
8. U. S. Food and Drug Administration. FDA approves Trulance (Plecanatide) [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 10]. Available from: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm537725.htm>.
9. MICROMEDEX® [Database on the internet]. Colorado: Thomson Reuters (Healthcare); c2016. DRUGDEX® System, Plecanatide; [cited Feb 13, 2018]. Available from: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/D5285B/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/785975/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=plecanatide&UserSearchTerm=plecanatide&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#.
10. Yiannakou Y, Tack J, Piessevaux H. The PAC-SYM questionnaire for chronic constipation: defining the minimal important difference. Aliment Pharmacol Ther 2017;46:1103-11.
11. Dubois D, Gilet H, Viala-Danten M, Tack J. Psychometric performance and clinical meaningfulness of the Patient Assessment of Constipation-Quality of Life questionnaire in prucalopride (RESOLOR) trials for chronic constipation. Neurogastroenterol Motil 2010;22:e54-63.

12. Synergy Pharmaceuticals, Inc [Internet]. New York: UNITED STATES SECURITIES AND EXCHANGE COMMISSION. 2011 [cited 2018 Feb 10]. Available from: <https://ir.synergypharma.com/all-sec-filings/content/0001104659-11-001850/0001104659-11-001850.pdf>.
13. Waldman SA, Camilleri M. Guanylate cyclase-C as a therapeutic target in gastrointestinal disorders. *Gut* 2018 ;67:1543-52.