

ผลระยะยาวของยา Proton Pump Inhibitors

The Long-term Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors

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

ยากลุ่ม PPIs ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ H^+/K^+ ATPase (proton pump) ที่ cytoplasmic membrane ของ parietal cell ในกระเพาะอาหารแบบถาวร ยกเว้นยา Rabeprazole ซึ่งยับยั้ง proton pump แบบไม่ถาวร ค่าครึ่งชีวิตของยากลุ่ม PPIs จะสั้นแต่ผลการลดกรดของยากลุ่ม PPIs มักมากกว่า 24 ชั่วโมงเนื่องจากร่างกายต้องใช้เวลาในการสร้างเอนไซม์ H^+/K^+ ATPase ขึ้นใหม่โดยใช้เวลาในการสร้างเอนไซม์ใหม่เฉลี่ยประมาณ 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 สามารถเกิดได้ในผู้ที่ให้ยาดูติดต่อกันนาน 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 โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่กินอาหารที่มีวิตามินหรือเกลือแร่เหล่านี้น้อย⁽⁶⁾ แม้ว่าอุบัติการณ์การขาดสารอาหารเหล่านี้จะชัดเจนในผู้ที่ให้ยา PPIs จะมีไม่มาก แต่

การที่ร่างกายได้รับสารอาหารที่จำเป็นเหล่านี้ในปริมาณต่ำเป็นเวลานานน่าจะส่งผลให้ร่างกายอ่อนแอลงกว่าปกติ ควรพิจารณาเสริมสารอาหารเหล่านี้อย่างเหมาะสม ไม่มากหรือน้อยเกินไป

ผลต่อไต ผลจากหลายการศึกษาในประชากรจำนวนมากพบว่าการใช้ยา PPIs เป็นระยะเวลานาน อาจส่งผลต่อการทำงานของไต ทั้งทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังและทำให้การดำเนินของโรคแย่ลง รวมถึงอาจพัฒนาไปเป็น end stage renal disease (ESRD) ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ H2RAs ประมาณ 30% และมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาลดการหลั่งกรดใดๆประมาณ 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 คนเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีลักษณะใกล้เคียงกันแต่ไม่ได้ใช้ยาโดยใช้วิธีจับคู่เป็นรายบุคคลจำนวน 160,000 คนเท่ากัน พบว่า ผู้ที่ใช้ยา PPIs มีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคปอดอักเสบชุมชน (community acquired pneumonia) มากกว่าอยู่ประมาณ 67% แต่เมื่อตรวจดูประวัติการเจ็บป่วย 30 วันก่อนการใช้ยาในกลุ่มผู้ที่ใช้ยา PPIs แล้วเป็นโรคปอดอักเสบชุมชน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้เคยเป็นโรคนี้อยู่ก่อนแล้ว โดยมีอัตราการเกิดโรคนี้ในระยะ 30 วันก่อนการใช้ยาสูงกว่าอัตราการเกิดโรคนี้ในระยะก่อนหน้าไปอีก (มากกว่า 30 วันก่อนการเริ่มใช้ยา) อยู่ 92% ในขณะที่อัตราการเกิดโรคนี้ในระยะ 30 วันหลังการเริ่มใช้ยาสูงกว่าอัตราการเกิดโรคนี้ในระยะก่อนหน้าไปอีก (มากกว่า 30 วันก่อนการเริ่มใช้ยา) เพียง 19% ผู้วิจัยจึงสรุปว่า การที่ผู้ที่ใช้ยา PPIs มีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคปอดอักเสบชุมชนมากกว่าผู้ที่ไม่ใช้อยู่ประมาณ 67% นั้นน่าจะมาจากความแตกต่างระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม กล่าวคือ ผู้ที่ใช้ยา PPIs มักเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงต่อโรคปอดอักเสบชุมชนมากกว่าผู้ที่ไม่ใช้ยาอยู่ก่อนแล้ว⁽¹³⁾

ผลต่อระบบจิตประสาท จากผลการศึกษาในผู้สูงอายุ ≥ 75 ปีจำนวน 73,679 คนพบว่า การใช้ PPIs มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคสมองเสื่อม (dementia) ประมาณ 60% (หลังปรับความแตกต่างด้านอายุ เพศ โรคหัวใจขาดเลือด เบาหวาน ซึมเศร้า หลอดเลือดสมองและการใช้ยาครั้งละมากๆโดยวิธีทางสถิติแล้ว) จึงควรมีการตรวจติดตามการทำงานและความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) ของผู้ป่วยที่ใช้ PPIs โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้สูงอายุที่ใช้ยาเป็นระยะเวลานาน⁽¹⁴⁾

ผลต่อกระดูก การศึกษาประวัติผู้ป่วยกระดูกสะโพกหัก 33,752 คนเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีลักษณะใกล้เคียงแต่ไม่มีกระดูกหัก 130,471 คนย้อนหลัง 10 ปีพบว่าการใช้ยากกลุ่ม PPIs ในระยะยาวและขนาดสูงอาจทำให้เสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก และความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักจะลดลงเมื่อหยุดใช้ยา⁽¹⁵⁾ มีผู้จัดทำ meta-analysis ของการศึกษาทั้งหมด 18 การศึกษาในผู้ป่วยกระดูกหัก 244,109 คน พบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้นประมาณ 30% อย่างมีนัยสำคัญ⁽¹⁶⁾ ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักอยู่แล้วอย่างน้อย 1 ปัจจัย เช่น ผู้ป่วยที่ใช้ยากกลุ่มสเตียรอยด์หรือ-หญิงวัยหมดประจำเดือน เป็นต้น

ผลต่ออัตราการตายจากทุกสาเหตุ การศึกษาโดยติดตามผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยา PPIs จำนวน 275,977 คนเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยา H2RAs จำนวน 73,335 คนเป็นเวลาอย่างน้อย 5 ปี (ผู้ป่วยกลุ่ม H2RAs ซึ่งต่อมาเปลี่ยนไปใช้ PPIs จำนวน 33,136 คน ถูกจัดไปอยู่กลุ่ม PPIs ตั้งแต่วันแรกของการใช้ PPIs จนตลอดการศึกษา) พบว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ที่ใช้ยา PPIs มีค่าสูงกว่าอยู่ 25% (หลังปรับความแตกต่างด้านอายุและโรคโดยวิธีทางสถิติแล้ว) อีกทั้งยังพบว่าอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นเรื่อยๆตามระยะเวลาการใช้ยา PPIs ที่เพิ่มขึ้น⁽¹⁷⁾

สรุป

จากการศึกษาด้านความปลอดภัยของการใช้ยากกลุ่ม PPIs ในระยะยาว พบว่า อาจส่งผลทำให้เกิดปัญหาด้านสุขภาพได้หลากหลายและทำให้โรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่อาการแย่ลงเมื่อหยุดยา แม้ว่าผลเสียที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคต่างๆนั้นไม่สูงนัก แต่เมื่อเกิดโรค ก็อาจทำให้เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้ ดังนั้นจึงควรระวังการใช้ยากกลุ่ม PPIs ในระยะยาว โดย

1. ใช้ยากกลุ่ม PPIs เท่าที่จำเป็นอย่างสมเหตุสมผล ในบางกรณีอาจพิจารณาใช้ยา H2RAs แทน
2. ใช้ยาขนาดต่ำที่สุดที่ให้ผลในการรักษา
3. ป้องกันผลข้างเคียงของยา โดย
 - 3.1. แนะนำการดูแลสุขภาพที่ไม่ใช้ยา ซึ่งจะช่วยให้ใช้นาน้อยลงได้
 - 3.2. ระวังเรื่องความสะดวกสบายของอาหาร
 - 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 โดยเฉพาะใน(ผู้สูงอายุ)
 - 4.6. ความหนาแน่นของมวลกระดูกลดลง (โดยเฉพาะในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยที่ใช้ยากกลุ่มสเตียรอยด์หรือ-หญิงวัยหมดประจำเดือน)

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 Nephrology*, 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, LePendur 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. *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.