

## Omeprazole

จันทน์ อธิพานิชพงศ์\*

**Itthipanichpong C. Omeprazole. Chula Med J 1987 May; 31 (5) : 415-423**

*Omeprazole, a substituted benzimidazole, is a new class of gastric antisecretory drug which act by inhibiting  $H^+K^+$  ATPase, the gastric proton pump of the parietal cell. Omeprazole has a potent and long-lasting effect on basal gastric acid secretion as well as on acid secretion after stimulation with various secretagogues in animals and man.*

*Omeprazole is very well tolerated in both patients and healthy volunteers. Preliminary clinical study on duodenal ulcer patients has shown that omeprazole 20-40 mg once daily produced a faster ulcer healing rate than the usual dosage regimen of cimetidine and ranitidine, during the 2-4 weeks of treatment. Its advantage over cimetidine and ranitidine, other than the potency in antisecretory effect, is the longer duration of action that allow the patient to take the drug once daily.*

*Other clinical trials have demonstrated that omeprazole is effective in the treatment of gastric ulcer, ulcerative peptic oesophagitis and Zollinger-Ellison Syndrome. Omeprazole produced strong and long-lasting antisecretory activity in Zollinger-Ellison Syndrome when histamine  $H_2$ -receptor antagonists were ineffective. This may make omeprazole the drug of choice in treating the acid hypersecretory state associated with peptic disease in patients with Zollinger-Ellison Syndrome.*

*There was no obvious side effect during therapy with omeprazole even in Zollinger-Ellison Syndrome patients who received long-term and high dose treatment, but a further study on the safety aspects is needed.*

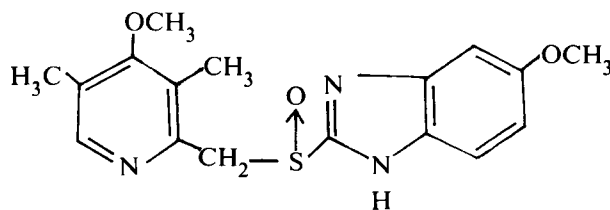
Reprint requests : Itthipanichpong C. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10500, Thailand.

Received for publications. March 13, 1987.

ในปัจจุบันนี้ได้นำยาต่าง ๆ มาใช้เพื่อป้องกันหรือรักษาอาการที่เกิดขึ้นจากภาวะที่มีการหลั่งกรดในกระเพาะมากกว่าปกติ (gastric hypersecretory state) ได้แก่ ยาลดกรด (antacids), ยาต้านฤทธิ์โคลีนเนอร์จิก (anticholinergic drugs), histamine H<sub>2</sub> - receptor antagonists, sucralfate, colloidal bismuth compound เป็นต้น โดยมากมักจะใช้ยาร่วมกันหลายชนิด เช่น ใช้ยาลดกรดร่วมกับ histamine H<sub>2</sub> - receptor antagonist และ anticholinergic drugs ในบางครั้งจะพบว่า การใช้ยาเหล่านี้ไม่สามารถจะควบคุมภาวะที่มีการหลั่งกรดในกระเพาะอย่างมากมาย เช่นใน Zollinger-Ellison Syndrome นอกจากนี้ยังพบว่ามีคนไข้ peptic ulcer บางกลุ่ม (ประมาณ 10%) ที่มีการตอบสนองต่อยาในกลุ่มของ histamine H<sub>2</sub> - receptor antagonist ไม่ดีเท่าที่ควร<sup>(1)</sup> เนื่องจากการใช้ยาเหล่านี้ไม่

สามารถที่จะยับยั้งการหลั่งกรดได้อย่างสมบูรณ์ และแม้ว่าจะสามารถ block receptor ของตัวกระตุ้นการหลั่งกรด (secretagogue) ต่าง ๆ ได้ ก็ยังพบว่ามีกรหลั่งกรดได้เองจาก parietal cell ด้วยเหตุผลเหล่านี้ทำให้ความสนใจมุ่งมาสู่ยากลุ่มใหม่ ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดได้อย่างมีประสิทธิภาพ เพราะยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยขัดขวางการหลั่งกรดของ parietal cell โดยตรง ซึ่งก็คือ gastric acid (proton) pump inhibitor โครงสร้างของยาในกลุ่มนี้ เป็น substituted benzimidazole ring ในขณะที่กำลังมีการศึกษาอย่างกว้างขวาง โดยเฉพาะ omeprazole

สูตรโครงสร้างของ omeprazole คือ 5-methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl]methyl]sulfanyl]-1H-benzimidazole<sup>(2)</sup>



omeprazole ออกฤทธิ์ขัดขวางการหลั่งกรด โดยการไปยับยั้ง enzyme gastric H<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase โดยตรง กลไกการออกฤทธิ์<sup>(3)</sup> เนื่องมาจาก omeprazole มีคุณสมบัติเป็น weak base เมื่อเข้าไปอยู่ใน acid compartment ของ parietal cell ก็จะถูก protonated ต่อมาจะถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปของ active form และจะทำปฏิกิริยากับ thiol group ของ enzyme H<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase เกิดเป็น enzyme complex ที่หมดฤทธิ์ กลไกของ proton pump ที่จะทำให้มีการแลกเปลี่ยนของ H<sup>+</sup> ion กับ K<sup>+</sup> ion ซึ่งเป็นขั้นตอนสุดท้ายของการหลั่งกรดจะถูกยับยั้งไป เป็นผลให้การหลั่งกรดลดลง จะเห็นว่า medium ที่เป็นกรดมีความสำคัญในการที่จะเปลี่ยน omeprazole ให้อยู่ในรูปของ active inhibitor และพบว่า omeprazole จะไม่สามารถยับยั้งการหลั่งกรด ถ้า pH ของ medium นั้นเป็นกลาง<sup>(4)</sup>

### การศึกษาในสัตว์ทดลอง

omeprazole ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดในร่างกายของสัตว์หลายชนิด (in vivo) เช่น หนูขาว สุัข รวมทั้งในคน<sup>(5,6)</sup> และยับยั้งการสร้างกรดได้ใน in vitro model เช่น กระต่าย สุกร<sup>(7,8)</sup> ฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดจะคงอยู่

ได้นานเป็นวัน แม้ว่าจะให้ยาเพียงครั้งเดียว และฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดมีประสิทธิภาพดีกว่า cimetidine 2-10 เท่าตัว ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของสัตว์ทดลอง ขนาดของยาและวิธีบริหารยา<sup>(9,10)</sup> นอกจากนี้จะมีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดแล้ว ยังพบว่า omeprazole เมื่อให้โดยวิธีรับประทานจะมีคุณสมบัติเป็น antiulcer agent ด้วย<sup>(11)</sup>

การศึกษา pharmacokinetics<sup>(12)</sup> พบว่า ภายหลังจากที่ให้ยาในสัตว์ทดลองแล้ว ยาจะถูกดูดซึมได้รวดเร็ว และกระจายไปยัง extravascular tissue ต่าง ๆ ได้แก่ ตับ, ไต gastric mucosa ปริมาณยาในเลือดที่รวมอยู่กับ plasma albumin มีประมาณ 90% omeprazole ถูกขจัด (eliminate) ออกจากร่างกายโดยถูก metabolize เกือบทั้งหมด การขับถ่ายยาส่วนหนึ่งออกมากับปัสสาวะ (20-30%) ที่เหลือจะถูกขับออกมาทางน้ำดี และตรวจพบในอุจจาระ ดังนั้นการขับถ่ายยาทางน้ำดีจึงมีบทบาทสำคัญในการขจัด metabolite ของ omeprazole ส่วนของยาที่ถูกขับออกมาทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงมีน้อยกว่า 0.1%

omeprazole เป็นยาที่มี wide margin of safety จะเห็นได้จากการศึกษาพิษเฉียบพลันในหนูขาว oral LD<sub>50</sub> มีค่ามากกว่า 4 กรัม/กก.<sup>(13,14)</sup> ในขณะที่ therapeutic

dose ในคน = 0.6-3  $\mu\text{mol}/\text{กก.}/\text{วัน}$  (ประมาณ 0.2-1 มก./กก./วัน)

การศึกษา subchronic และ chronic toxicity ในหนูขาวและสุนัข<sup>(13)</sup> ไม่พบว่ามีอาการแสดงของ adverse reactions การเปลี่ยนแปลงที่พบได้ คือ มีการลดลงของ erythrocyte count, hematocrit และ hemoglobin ถ้าให้ยา 125  $\mu\text{mol}/\text{กก.}/\text{วัน}$  (43 มก.) หรือมากกว่านี้ ไม่พบ teratogenic effect ให้หนูขาว และกระต่ายแม้จะให้ยาในขนาดสูงถึง 400  $\mu\text{mol}/\text{กก.}/\text{วัน}$  (138 มก.) ในสุนัข<sup>(12)</sup> เมื่อให้ omeprazole 16  $\mu\text{mol}/\text{กก.}/\text{วัน}$  (5.5 มก.) หรือมากกว่า เป็นเวลานาน 12 เดือน จะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงใน gastric mucosa คือ ทำให้เกิด rugal hypertrophy และ mucosal hyperplasia นอกจากนี้ยังพบ gastric carcinoids และ enterochromaffin-like (ECL) cell hyperplasia ใน oxyntic mucosa ในหนูขาวที่ได้รับ high dose ของ omeprazole เป็นเวลานาน 2 ปี<sup>(6)</sup> ผลที่เกิดขึ้นทั้งหมดนี้ ไม่ว่าจะเป็นการเกิด hyperplasia ของ oxyntic mucosal cell, hyperplasia ของ endocrine ECL-cells และ gastric carcinoids ในหนูขาว เป็นผลมาจาก omeprazole ไปยับยั้งการหลั่งกรดจากกระเพาะอาหาร ทำให้ขาด inhibitory feed back effect ของกรดต่อการหลั่ง gastrin เป็นผลให้เกิด hypergastrinemia และเมื่อเกิดภาวะ hypergastrinemia อยู่เป็นเวลานาน ๆ ก็จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว<sup>(13)</sup>

### การศึกษาในคน

omeprazole เป็นยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพดีในการยับยั้งการหลั่งกรด (antisecretory agent) ทั้งในคนปกติ และในคนไข้ที่เป็น duodenal ulcer<sup>(15-17)</sup> omeprazole สามารถยับยั้งการหลั่งกรดทั้งในภาวะปกติ (basal acid secretion) และสามารถยับยั้งการหลั่งกรดจากการกระตุ้นด้วยสารกระตุ้นต่าง ๆ ได้แก่ อาหาร, การกระตุ้น vagus nerve, pentagastrin, betazole<sup>(15,18,19)</sup> ฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดนี้คงอยู่ได้เป็นเวลาหลายวัน ภายหลังจากการรับประทานยาเพียงครั้งเดียว ทั้งนี้จะขึ้นกับขนาดของยา เช่น omeprazole ขนาด 40 mg จะยับยั้งการหลั่งกรดจากการกระตุ้นด้วย pentagastrin ได้ 34% และ 18% ในเวลา 3 และ 4 วัน ภายหลังจากที่ได้รับยา<sup>(5)</sup>

การรับประทานยารวันละครั้งติดต่อกัน พบว่า ฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดจะคงที่ภายหลังจาก 3-5 วันแล้ว ทั้งนี้ขึ้นกับขนาดของยา และระยะเวลาภายหลังจากการที่ได้รับยา<sup>(5)</sup>

ฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดนอกจากจะขึ้นกับขนาดของยา (dose-dependent) แล้ว ยัง correlate กับ area under the plasma omeprazole concentration-time curve.<sup>(20)</sup>

ขนาดของยาที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพสูงในการลดการหลั่งกรดจะประมาณ 20-30 มิลลิกรัม/วัน ทั้งในคนปกติและในคนไข้ peptic ulcer<sup>(21-23)</sup> Walt และคณะได้รายงานการให้ omeprazole 30 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในคนไข้ duodenal ulcer พบว่า 24-hour intragastric acidity จะลดลง 97% ในระยะเวลา 7 วัน ซึ่งเมื่อเทียบกับ cimetidine 1 กรัมต่อวันและ ranitidine 300 มิลลิกรัมต่อวันในการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าค่าเฉลี่ยของ 24-hour intragastric acidity จะลดลงเพียง 48% และ 69% ตามลำดับ<sup>(22)</sup>

นอกจากผลต่อการหลั่งกรดแล้ว omeprazole ยังลดปริมาณของ total gastric juice และยับยั้งการหลั่ง pepsin แต่ไม่มากมายเท่ากับฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรด<sup>(24)</sup> การให้ยา omeprazole เพื่อยับยั้งการหลั่งกรดจะมีผลทำให้ serum gastrin เพิ่มขึ้น แม้ว่าจะใช้ในระยะเวลาอันสั้น<sup>(15,21)</sup> เป็นผลมาจากการหลั่งกรดลดน้อยลง จะทำให้ขาดกลไกควบคุมการหลั่ง gastrin โดยกรด จึงเกิดภาวะของ hypergastrinemia และระดับของ plasma gastrin จะกลับสู่ระดับปกติภายใน 1-2 สัปดาห์ ภายหลังจากที่หยุดยา<sup>(25)</sup>

### การศึกษา pharmacokinetics

omeprazole มีคุณสมบัติเป็น ampholyte (pKa = 3.97 และ 8.8) ละลายในน้ำได้เล็กน้อย ละลายใน alkaline solution ได้ดีมาก และจะละลายตัวได้อย่างรวดเร็วใน solution ที่มี pH ต่ำ<sup>(26)</sup> จึงได้มีการคิดค้นยาเตรียม omeprazole ในรูปต่าง ๆ เพื่อให้มีความคงตัวดี ป้องกันยาไม่ให้สลายตัวก่อนที่จะมีการดูดซึม และเพื่อให้มี bioavailability ดีขึ้น ได้แก่

1. ยาเตรียมในรูปของ alkaline sodium bicarbonate suspension<sup>(5)</sup>
2. ยาเตรียมในรูปของ uncoated granule บรรจุใน capsule ร่วมกับ sodium bicarbonate<sup>(19)</sup>
3. ยาเตรียมในรูปของ enteric coated granules บรรจุใน capsule<sup>(24)</sup>

การดูดซึมยาภายหลังการรับประทานในรูปแบบต่าง ๆ เหล่านี้ พบว่าเป็นแบบ dose-dependent ความเข้มข้นสูงสุด (Tmax) จะเกิดขึ้นในเวลา 20 นาที, 30 นาที และ 2-5 ชั่วโมงตามลำดับ การเพิ่มขนาดของยาจะทำให้ mean

peak plasma concentration (Cmax) และ systemic bioavailability เพิ่มขึ้นมากอย่างไม่เป็นสัดส่วนกัน<sup>(19)</sup> การรับประทานยาวันละครั้งติดต่อกัน 5-7 วัน จะทำให้ mean peak plasma concentration และ area under the plasma concentration-time curve เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ สิ่งเหล่านี้แสดงให้เห็นว่า ฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดของ omeprazole จะทำให้ bioavailability ของยาดิขึ้น เพราะ omeprazole สลายตัวใน medium ที่เป็นกรด การยับยั้งการหลั่งกรด จะทำให้ยาสลายตัวน้อยลง ผลที่ตามมาคือทำให้ยาจะถูกดูดซึมมากขึ้น<sup>(10)</sup>

การดูดซึมยาในรูปของ enteric coated granule capsule ไม่แน่นอน แต่สามารถจะยับยั้งการหลั่งกรดใน 24 ชั่วโมงได้<sup>(27)</sup> นอกจากนี้อาหารจะทำให้การดูดซึมยาลดลง จึงควรรับประทานยาในขณะท้องว่าง และการรับประทานยาลดกรดรวมด้วย จะไม่มีผลต่อ bioavailability ของ omeprazole

เมื่อบริหารยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ พบว่า plasma concentration จะลดลงแบบ biexponentially ปริมาตรของการกระจายยาในร่างกาย (apparent volume of distribution) มีค่าเฉลี่ย  $0.31 \pm 0.9$  lit/kg<sup>(28)</sup> ซึ่งแสดงว่ายาส่วนใหญ่จะกระจายอยู่ใน extracellular water และ 25% พบอยู่ในเลือด การ penetrate ของยาเข้าสู่เม็ดเลือดแดงจะต่ำ ส่วนใหญ่ยาจะจับอยู่กับ plasma protein (95-96%)

omeprazole ถูกขจัดออกจากร่างกายได้อย่างรวดเร็ว โดยขบวนการ metabolism สารที่ถูกขับออกมา (metabolite) มีหลายชนิด เท่าที่ตรวจพบในขณะนี้ มี 3 ชนิด คือ sulphone derivative, sulphide derivative และ hydroxyomeprazole ไม่พบ omeprazole ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง ถูกขับออกมาในปัสสาวะ เวลาเฉลี่ยของ elimination half-life ในคนปกติ 0.5-1.5 ชั่วโมง<sup>(5,19)</sup>

มีปัจจัยบางประการที่มีผลทำให้ pharmacokinetic ของ omeprazole เปลี่ยนแปลงไป เช่น ในผู้สูงอายุ อาจพบว่า มี total plasma clearance ลดลง, half life ของยาจะยาวขึ้น, การกระจายของยาในร่างกายลดลง ผู้ที่มี impaired renal function ก็จะมีผลต่อการขับ metabolite ของยาในปัสสาวะด้วย<sup>(28)</sup>

#### Clinical study

ได้ศึกษาถึง therapeutic efficacy ของ omeprazole ในคนไข้ duodenal ulcer, ulcerative peptic

oesophagitis, gastric ulcer และ Zollinger-Ellison Syndrome

#### Duodenal ulcer

ในปี ค.ศ. 1982 ได้มีรายงานถึง clinical study ของ omeprazole เป็นครั้งแรกใน World Congress of Gastroenterology ในประเทศ Sweden<sup>(29)</sup> จากคนไข้ active duodenal ulcer จำนวน 27 คน ที่ได้รับการรักษาด้วย omeprazole 40 มก. วันละครั้ง พบว่า mean peak acid output ซึ่งวัดในเวลา 24 ชั่วโมง ภายหลังจากที่ได้รับยา dose สุดท้ายจะลดลง 54% และ 74% ภายหลังจาก 3 วัน และ 14 วัน ตามลำดับ ผู้ป่วย 26 คนจะมี complete healing ในเวลา 4 สัปดาห์

Gustavsson และคณะ<sup>(30)</sup> พบจำนวนผู้ป่วยที่มี ulcer healing คิดเป็น 63% ภายหลัง 2 สัปดาห์ และ 93% ภายหลัง 4 สัปดาห์ที่ได้รับการรักษาด้วย omeprazole ขนาด 20 มก. วันละครั้ง

การศึกษาใน UK multicenter<sup>(31)</sup> จากการใช้ omeprazole 20, 30, 40 และ 60 มก. วันละครั้งในผู้ป่วย 43 คน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วย 95% จะมี ulcer healing และไม่พบความแตกต่างใน ulcer healing ระหว่างขนาดต่าง ๆ ของยาที่ทำการรักษา

Sharma และคณะ<sup>(32)</sup> พบว่าการให้ผู้ป่วย duodenal ulcer จำนวน 9 คน รับประทานยา omeprazole ขนาด 10, 20 และ 30 มก. วันละครั้งเป็นเวลา 1 สัปดาห์ จะลด intragastric acidity ในเวลา 24 ชั่วโมง ได้เฉลี่ย 37, 90 และ 97% ตามลำดับ และเมื่อเพิ่มขนาดของยาเป็น 60 มก. วันละครั้งหรือให้ยาขนาด 30 มก. เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ก็ไม่ทำให้ความเป็นกรดลดลงไปมากกว่านี้

จากการศึกษาต่าง ๆ<sup>(29-32)</sup> อาจสรุปว่าขนาดของยาที่เหมาะสมในการรักษา duodenal ulcer นั้นประมาณ 20-40 มก. วันละครั้ง ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบฤทธิ์ของ omeprazole กับ cimetidine และ ranitidine ในการรักษา duodenal ulcer พบว่า omeprazole 20-40 มก. วันละครั้ง จะทำให้มี ulcer healing ในเวลา 2-4 สัปดาห์ ซึ่งเร็วกว่าการใช้ ranitidine 150 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือการใช้ cimetidine 1000 มก. ต่อวัน<sup>(33,34)</sup>

omeprazole 20 หรือ 40 มก. วันละครั้ง จะทำให้อาการของ duodenal ulcer ลดลงได้มากกว่า ranitidine 150 มก. วันละ 2 ครั้ง อย่างมีนัยสำคัญ<sup>(33,35)</sup> แต่ไม่พบความแตกต่างในการลดความเจ็บปวดระหว่าง ome-

prazole 30 มก. วันละครั้ง กับ cimetidine 1000 มก. ต่อวัน<sup>(34)</sup> และพบว่าภายหลังจากการหยุดใช้ยา omeprazole ไปแล้ว 6 เดือน relapse rate ของ ulcer ระหว่าง omeprazole, cimetidine และ ranitidine ไม่แตกต่างกัน<sup>(34,35)</sup>

จนถึงปัจจุบันนี้ ยังไม่มีรายงานการศึกษาทางคลินิกของ omeprazole ในคนไข้ duodenal ulcer โดยวิธี placebo-controlled และยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ omeprazole เป็น maintenance treatment เพื่อป้องกัน recurrence ของ duodenal ulcer อีกภายหลังจากการที่แผลหายเรียบร้อยแล้ว<sup>(10)</sup>

#### ulcerative peptic oesophagitis

omeprazole 20-40 mg. วันละครั้ง จะให้ผลดีกว่าการใช้ ranitidine 150 mg วันละ 2 ครั้ง หรือ placebo ในคนไข้ reflux oesophagitis<sup>(10)</sup>

#### Gastric ulcer

omeprazole 20 mg. วันละครั้ง ในคนไข้ gastric ulcer จะให้ผลในการรักษาพอ ๆ กับ ranitidine 150 มก. วันละ 2 ครั้ง และทำให้แผล gastric ulcer หาย ในเวลา 8 สัปดาห์<sup>(10)</sup>

#### Zollinger-Ellison Syndrome

Zollinger-Ellison Syndrome เป็นภาวะที่มีการหลั่งกรดจากกระเพาะอาหารอย่างมากผิดปกติ เป็นผลจากการเกิด tumors ของ non-beta islet cell ของ pancreas ซึ่งจะทำให้มีการหลั่ง gastrin ออกมามาก และ gastrin เป็นตัวกระตุ้นให้มีการหลั่งกรดอย่างมากมายอาการที่เกิดขึ้นจึงคล้ายกับ peptic ulcer ในอดีตการรักษากำโดยการตัดกระเพาะอาหารออกไปเป็นบางส่วนหรือทั้งหมด และต่อมาก็พบว่า histamine H<sub>2</sub> - receptor antagonists พวก cimetidine หรือ ranitidine สามารถนำมาใช้รักษาอาการของ acid peptic disease ที่เกิดขึ้นใน Zollinger-Ellison Syndrome ได้<sup>(36)</sup> แต่ไม่ได้ผลในทุกราย อัตราการล้มเหลวจากการใช้ยาในกลุ่มของ H<sub>2</sub> - receptor antagonist ในผู้ป่วย Zollinger-Ellison Syndrome พบประมาณ 10-35%<sup>(37,38)</sup> และยาในกลุ่มของ histamine H<sub>2</sub> - receptor antagonist มีข้อเสียที่ว่า มี duration of action สั้น ผู้ป่วยอาจจะต้องรับประทานยาทุกครึ่งชั่วโมงเพื่อป้องกันการหลั่งกรดในตอนดึกหรือเช้า<sup>(39)</sup> ดังนั้นความสนใจจึงมุ่งมาสู่อmeprazole ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดโดยตรงและมี duration of action ยาวพอที่ยับยั้งการหลั่งกรดได้ในเวลา 24 ชั่วโมง

การศึกษาผลการใช้ omeprazole ในผู้ป่วย Zollinger-Ellison Syndrome แสดงให้เห็นว่า omeprazole น่าที่จะเป็น drug of choice ใน Zollinger-Ellison Syndrome เพราะสามารถจะยับยั้งการหลั่งกรดจากกระเพาะอาหารได้อย่างมีประสิทธิภาพ และทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้น แม้ว่าผู้ป่วยเหล่านั้นจะไม่ตอบสนองต่อ cimetidine หรือ ranitidine มาก่อน<sup>(40-43)</sup>

Lamers และคณะ<sup>(40)</sup> ศึกษาผลของ omeprazole 30-120 มก. วันละ 1-2 ครั้งเป็นเวลา 8-19 เดือน ในผู้ป่วย Zollinger-Ellison Syndrome 7 คน ที่ไม่ตอบสนองต่อ histamine H<sub>2</sub> - receptor antagonists พบว่าอาการของผู้ป่วยหายไปในเวลา 1-2 สัปดาห์ และแผลในกระเพาะอาหารจะหายไปในเวลา 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยทุกคนจะปราศจากอาการและการหลั่งกรดจะถูกยับยั้งต่อไปอีก

McArthur และคณะ<sup>(44)</sup> ให้ omeprazole 20-160 มก. ต่อวัน เป็นเวลาตั้งแต่ 1-9 เดือน ในคนไข้ Zollinger-Ellison Syndrome ซึ่งเคยได้รับการรักษาด้วย histamine H<sub>2</sub> - receptor antagonists ขนาดสูงมาก่อน พบว่า omeprazole สามารถควบคุมการหลั่งกรดในคนไข้ได้ทุกคน และระหว่าง maintenance therapy นั้น ได้หยุดให้ omeprazole ในคนไข้ 5 คน omeprazole ยังคงสามารถยับยั้งการหลั่งกรดได้ต่อไปอีก โดยสามารถที่จะยับยั้ง basal gastric acid secretion มากกว่า 80% ใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากหยุดยา และ 50% หลังจากหยุดยาไปแล้ว 24-48 ชั่วโมง แสดงให้เห็นว่า omeprazole นั้นมี duration of action ยาว

omeprazole ไม่มีผลต่อ serum gastrin ไม่ว่าจะเป็นการให้ยาเพียงครั้งเดียว หรือการใช้ยาในระยะเวลา นานใน Zollinger-Ellison Syndrome<sup>(40)</sup> และไม่พบฤทธิ์ข้างเคียง หรือการเปลี่ยนแปลงของค่าต่าง ๆ ในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ<sup>(42,43)</sup>

#### ฤทธิ์ข้างเคียง (side effects)

การศึกษาทางคลินิกของ omeprazole ในปัจจุบันนี้ ส่วนใหญ่แล้วมักจะใช้ในกลุ่มของ peptic ulcer ซึ่งใช้ในระยะเวลาอันสั้นประมาณ 2-8 สัปดาห์ ส่วนน้อยเท่านั้นที่จะใช้ยามากกว่า 8 สัปดาห์ ซึ่งจะเป็นคนไข้ในกลุ่มของ Zollinger-Ellison Syndrome และคนไข้ในกลุ่มน้อยนี้ควรจะได้รับความสะดวกเป็นพิเศษในด้านของความปลอดภัย เพราะจะต้องได้รับการรักษาด้วยยาขนาดสูงและใช้เป็นระยะเวลา นาน

omeprazole ไม่ทำให้เกิดฤทธิ์ข้างเคียงอะไรที่เห็นได้ชัดเจนในคนไข้ peptic ulcer และไม่ทำให้ค่าต่าง ๆ ในห้องปฏิบัติการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(10)</sup> ส่วนใน Zollinger-Ellison Syndrome แม้จะใช้ยาขนาดสูงถึง 180 มก.ต่อวัน และใช้เป็นระยะเวลาจนถึง 19 เดือน ไม่พบฤทธิ์ข้างเคียงที่รุนแรง หรือการเปลี่ยนแปลงของค่าต่าง ๆ ในห้องปฏิบัติการอย่างชัดเจน

ฤทธิ์ข้างเคียงที่อาจจะเกิดจาก omeprazole ได้ เช่น ท้องเสีย คลื่นไส้ ปวดท้อง อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ ซึ่งฤทธิ์ข้างเคียงเหล่านี้ไม่รุนแรงอะไรมากและเป็นเพียงชั่วคราว ไม่จำเป็นต้องลดขนาดของยาในการรักษาและพบว่าอาจจะทำให้ serum alanine aminotransferase เพิ่มขึ้นได้เล็กน้อย และเป็นแบบชั่วคราว<sup>(30)</sup>

### ปฏิกิริยาสัมพันธ์กับยาอื่น (drug interaction)

omeprazole จะยับยั้ง oxidative metabolism ของยาหลายชนิด โดยการยับยั้ง hepatic microsomal mixed function oxidase<sup>(45)</sup> โดย omeprazole 40 มก. ต่อวัน เป็นเวลา 7 วัน จะทำให้ mean elimination half-life ของ diazepam เพิ่มขึ้นจาก 36.9 เป็น 85.0 ชั่วโมง และทำให้ ระดับ diazepam ใน plasma เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งทำให้ total body clearance ลดลง<sup>(46)</sup>

omeprazole 40 มก. ต่อวัน เป็นเวลา 7 วัน ทำให้ plasma clearance ของ phenytoin ลดลง จาก 25.1 เป็น 21.4 ml/kg. hour และเพิ่ม elimination half-life 21%<sup>(47)</sup>

omeprazole 60 มก. ต่อวัน เป็นเวลา 14 วัน ทำให้ half-life ของ antipyrine เพิ่มขึ้น 10% และลด metabolic clearance 14% และทำให้ half life ของ aminopyrin เพิ่มขึ้น 21%<sup>(48)</sup>

### ขนาดและวิธีบริหารยา (Dosage and administration)

ขนาดของ omeprazole ที่ใช้ในการรักษา peptic ulcers (oesophageal, gastric, duodenal, jejunal) ปกติใช้ขนาด 20 มก. วันละครั้งโดยให้รับประทานก่อนอาหารเช้า และให้การรักษาไปจนกว่าแผลจะหาย ใน duodenal ulcer จะใช้เวลา 2-4 สัปดาห์ และใน gastric ulcer จะใช้เวลาราว 4-8 สัปดาห์ คนไข้ที่สูบบุหรี่หรือผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์ขนาดใหญ่ จะใช้เวลาในการรักษามากขึ้น

ในกลุ่มของคนไข้ Zollinger-Ellison Syndrome นั้น ยังมีการศึกษาไม่มากนัก แต่จากการศึกษาที่ผ่านมา มีการใช้ omeprazole สูงถึง 180 มก. ต่อวัน (ซึ่งอาจจะแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง) พบว่าทำให้การหลั่งกรดลดลงอย่างมากและผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้น ดังนั้นการรักษาคนไข้เหล่านี้ควรจะได้รับการพิจารณาเป็นรายบุคคลไปเพื่อใช้ขนาดน้อยที่สุด ในการลดการหลั่งกรดให้เหลือน้อยกว่า 10 mEq/h ในชั่วโมงสุดท้ายก่อนที่จะให้ยามื้อต่อไป

ยังไม่มีขนาดของยาที่กำหนดให้ใช้ในเด็ก เพราะยังมีการศึกษาไม่เพียงพอ

โดยสรุป omeprazole เป็นยาตัวใหม่ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดได้อย่างมีประสิทธิภาพเพราะออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดโดยตรงที่ parietal cell โดยขัดขวาง enzyme  $H^+K^+$  ATPase หรือเป็น proton pump inhibitor ที่มีระยะในการออกฤทธิ์ยาว รับประทานเพียงวันละครั้งก็เพียงพอในการยับยั้งการหลั่งกรดได้ตลอดวัน นับว่าสะดวกแก่ผู้ป่วยที่ไม่ต้องรับประทานยาบ่อย ๆ

การศึกษาทางคลินิกได้แสดงให้เห็นว่า omeprazole มีประโยชน์ในการที่จะนำมาใช้ในการรักษาภาวะที่มีการหลั่งกรดมากกว่าปกติหรือแผลในทางเดินอาหารซึ่งเกิดจากภาวะที่มีการกรดมาก เช่น ใน duodenal ulcer, peptic oesophagitis ซึ่งให้ผลดีกว่าการใช้ histamine  $H_2$  - receptor antagonist (cimetidine, ranitidine) โดยเฉพาะใน Zollinger-Ellison Syndrome นับว่า omeprazole มีประโยชน์อย่างยิ่งในการควบคุมภาวะที่มีการหลั่งกรดมาก และอาการที่เกิดขึ้นจากกรด ซึ่งคาดว่าจะจะเป็น drug of choice ในอนาคตต่อไป อย่างไรก็ตามก็ต้องติดตามข้อมูลทางด้านความปลอดภัยต่อไปเป็นระยะ ๆ เนื่องจากใน Zollinger-Ellison Syndrome นั้นจะต้องใช้ยาขนาดสูงและใช้เป็นระยะเวลา เพราะมีรายงานว่าทำให้เกิด gastric carcinoid และ enterochromaffin-like cell hyperplasia ในหนูขาว เมื่อได้รับ omeprazole ขนาดสูงเป็นระยะเวลานาน

เนื่องจาก omeprazole เป็นยาใหม่ที่ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย ข้อมูลของยานี้ในคนไทยจึงมีอยู่ค่อนข้างจำกัด ขณะนี้มีอายุรแพทย์จากโรงพยาบาลต่าง ๆ ได้ร่วมกันทำการศึกษาลงของการใช้ยานี้ทางคลินิก (clinical trial) ในคนไทยเป็นครั้งแรก พบว่าผู้ป่วย duodenal ulcer 20 คน ที่ได้รับการรักษาด้วย omeprazole 20 มก. ต่อวัน มี healing rate 75% ในเวลา 2 สัปดาห์ และ 100% ในเวลา 4 สัปดาห์ ความเจ็บปวดจากแผลจะหายไปในเวลา 24 ชั่วโมง

และไม่พบผลข้างเคียงจากการใช้ยานี้เพื่อการรักษา จึงมีแนวโน้มว่า omeprazole จะเป็นยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพดี ในการที่จะนำมาใช้รักษาผู้ป่วย duodenal ulcer ในระยะสั้นต่อไป<sup>(49)</sup>

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณ นายแพทย์ อาทิตย์ กุกระยา ที่กรุณาให้ข้อมูลการศึกษาการใช้ยา omeprazole ในประเทศไทย

## อ้างอิง

1. Douglas WW. Autocoids. In : Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York : Macmillan, 1985. 627-628
2. Brandstrom A, Lindberg P, Junggren U. Structure activity relationships of substituted benzimidazoles. Scand J Gastroenterol 1985; 20 Suppl 108 : 15-22
3. Larsson H, Wallmark B. Inhibition of rat gastric  $H^+K^+$  ATPase in vivo : relation to reduction of acid secretion. Scand J Gastroenterol 1986; 21 Suppl 118 : 57-58
4. Wallmark B. Mechanism of action of omeprazole. Scand J Gastroenterol 1986; 21 Suppl 118 : 11
5. Lind T, Cederberg C, Ekenved G, Haglund U, Olbe L. Effect of omeprazole-a gastric proton pump inhibitor on pentagastrin stimulated acid secretion in man. Gut 1983 Apr; 24(4) : 270-276
6. Carlsson E, Larsson H, Mattsson H, Ryberg B, Sundell G. Pharmacology and toxicology of omeprazole with special reference to the effect on the gastric mucosa. Scand J Gastroenterol 1986; 21 Suppl 118 : 31-38
7. Fellenius E, Elander B, Wallmark B, Helander HF, Berglindh T. Inhibition of acid secretion in isolated gastric glands by substituted benzimidazoles. Am J Physiol 1982 Dec; 243(6) : G505-G510
8. Mardh S. Omeprazole inhibits the formation of acid in the parietal cell by a direct inhibition  $H^+K^+$  ATP ase, the acid pump of the stomach. Scand J Gastroenterol 1986; 21 Suppl 118 : 49-51
9. Larsson H, Mattson H, Sundell G, Carlsson E. Animal pharmacodynamics of omeprazole : a survey of its pharmacological properties in vivo. Scand J Gastroenterol 1985; 20 Suppl 108 : 23-25
10. Clissold SP, Campoli-Richards DM. Omeprazole : a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison Syndrome. Drugs 1986 Jan; 32(1) : 15-47
11. Okabe S, Yamamoto O. Effects of omeprazole on gastric secretion and experimental ulcers in rats. Scand J Gastroenterol 1986; 21 Suppl 118 : 75-76
12. Skandberg J, Hoffmann KJ, regardh CG. Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in animals. Scand J Gastroenterol 1986; 21 Suppl 118 : 92-93
13. Hansson E, Havu N, Carlsson E. Toxicology studies with omeprazole. Scand J Gastroenterol 1986; 21 Suppl 118 : 89-91
14. Ekman L, Hansson E, Havu N, Carlsson E, Lundberg C. Toxicological studies on omeprazole. Scand J Gastroenterol 1985; 20 Suppl 108 : 53-69
15. Muller P, Seitz HK, Dammann HG, Simon B. Acid secretion during and after omeprazole treatment in healthy volunteers. Scand J Gastroenterol 1986; 21 Suppl 118 : 141-142
16. Sharma BK, Lundborg P, Pounder RE, Axelson M, Ohman M, Santana IA. Acid secretory capacity after treatment with omeprazole. Scand J Gastroenterol 1986; 21 Suppl 118 : 143-144
17. Shearman DJC, Buckle PJ, Hetzel DJ. The inhibition of nocturnal gastric acid secretion by omeprazole in patients with duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 1986; 21 Suppl 118 : 145-146
18. Konturek SJ, Kweicien N, Obtulowicz W, Kopp B, Oleksy J. Action of omeprazole (a benzimidazole derivative) on secretory response to sham feeding and pentagastrin and upon serum gastrin and pancreatic polypeptide in duodenal ulcer patients. Gut 1984 Jan; 25(1) : 14-18
19. Longdong W, Longdong V, Cederberg C, Steffen H. Dose-response study of omeprazole on meal-stimulated gastric acid secretion and gastrin release. Gastroenterology 1983 Dec; 85(6) : 1373-1378

20. Cederberg C, Ekenved G, Lind T, Olbe L. Acid inhibitory characteristic of omeprazole in man. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20 Suppl 108; 105
21. Sharma BK, Santana IA, Walt RP, Pounder RE. Intra-gastric acidity after treatment with omeprazole. *Gut* 1983 Oct; 24(10) : A 973
22. Walt RP, Gomes MDeFA, Wood EC, Logan LH, Pounder RE. Effect of daily oral omeprazole on 24 hour intra-gastric acidity. *Br Med J* 1983 Jul 2; 287(6384) : 12-14
23. Pounder RE, Sharma BK, Walt RP. Twenty-four hour intra-gastric acidity during treatment with oral omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21 Suppl 118 : 108-116
24. Howden CW, Forrest JAH, Reid JL. Effects of single and repeated doses of omeprazole on gastric acid and pepsin secretion in man. *Gut* 1984 Jul; 25(7) : 707-710
25. Olbe L, Lind T, Cederberg C, Ekenved G. Effect of omeprazole on gastric acid secretion in man. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21 Suppl 118 : 106
26. Pilbrant A, Cederberg C. Development of an oral formulation of omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20 Suppl 108 : 113-120
27. Prichard PJ, Yeomans ND, Mihaly GW, Jones DB, Buckle PJ, Smallwood RA, Louis WJ. Omeprazole : a study of its inhibition of gastric pH and oral pharmacokinetics after morning or evening dosage. *Gastroenterology* 1985 Jan; 88(1) : 64-69
28. Regardh CG. Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21 Suppl 118 : 99-104
29. Rune S, Bergsaker AJ, Halvorsen L et al. World Congress of Gastroenterology. Stockholm, 1982.
30. Gustavsson S, Adami HO, Loof L, Nyberg A, Nyren O. Rapid healing of duodenal ulcers with omeprazole : double-blind dose-comparative trial. *Lancet* 1983 Jul 16; 2(8342) : 124-125
31. Daly MJ, Howe AL, Misiewicz JJ, Trotman IF, Wilson JA, Wormsley KG, Pounder RE, Sharma B, Spencer J; Baron JH. Omeprazole in duodenal ulcer disease : tolerance, acid inhibition and endoscopic healing. *Gut* 1983 Oct; 24(10) : A 1002
32. Sharma BK, Walt RP, Pounder RE, Gomes MdeFA, Wood EC, Logan LH. Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24 hour decrease of intra-gastric acidity. *Gut* 1984 Sep; 25(9) : 957-964
33. Bardhan DK, Bianchi PG, Bose K, Hinchliffe RFC, Lazzaroni M, Morris P, Naesdal J, Thompson M, Walan A. Comparison of two different doses of omeprazole versus ranitidine in duodenal ulcer (DU) healing. *Gut* 1985 May; 26(5) : A557-A558
34. Lauritsen K, Rune SJ, Bytzer P, Kelback H, Jensen KG, Rask-Madsen J. Effect of omeprazole and cimetidine on duodenal ulcer. a double-blind comparative trial. *N Engl J Med* 1985 Apr 11; 312(15) : 958-961
35. Walen A, Bardhan KD, Bianchi PG, Bose K, Hinchliffe RFC, Lazzaroni M, Naesdal J. A comparison of two different doses of omeprazole versus ranitidine in duodenal ulcer healing. *Gastroenterology* 1985 May; 88(5 part 2) : 1625
36. Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Ranitidine. *Drugs* 1982 Oct; 24(4) : 267-303
37. Passaro E, Stabile BE. Of gastrinomas and their management. *Gastroenterology* 1983 Jun; 84(6) : 1621-1623
38. Jensen RT, Gardner JD, Raufman JP, Pandol JS, Doppman JL, Collen MJ. Zollinger-Ellison Syndrome : current concepts and management. *Ann. Intern Med* 1983 Jan; 98(1) : 59-75
39. Lamers CBHW. Present experience with omeprazole in the Zollinger-Ellison Syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21 Suppl 118 : 123-127
40. Lamers CB, Lind T, Moberg S, Jansen JBMJ, Olbe L. Omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome. Effect of a single dose and of long-term treatment in patients resistant to histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists. *N Engl J Med* 1984 Mar 22; 310(12) : 758-761
41. McArthur KE, Collen MJ, Cherner JA, Howard JM, Maton PN, Jensen RT. Omeprazole : An effective drug for Zollinger-Ellison syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21 Suppl 118 : 182-183
42. Bianchi A, Delchier JC, Soule JC, Payen D, Bader JP. Control of acute Zollinger-Ellison syndrome with intravenous omeprazole. *Lancet* 1982 Nov 27; 2(8309) : 1223-1224
43. Oberg K, Lindstrom H. Reduction of gastric hypersecretion in Zollinger-Ellison syndrome with omeprazole. *Lancet* 1983 Jan 1; 1(8314-5) : 66-67



44. McArthur KE, Collen MJ, Maton PN, Cherner JA, Howard JM, Ciarleglio CA, Cornelius MJ. Omeprazole : effective, convenient therapy for Zollinger Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1985 Apr; 88(4) : 939-944
45. Henry DA, Gerkens JF, Brent P, Somerville K. Inhibition of drug metabolism by omeprazole. *Lancet* 1984 Jul 7; 2(8394) : 46-47
46. Gugler R, Jensen JC. Omeprazole inhibits elimination of diazepam. *Lancet* 1984 Apr 28; 1(8380) : 969
47. Gugler R, Jensen JC. Omeprazole inhibits oxidative drug metabolism Studies with diazepam and phenytoin in vivo and 7-ethoxycoumarin in vitro. *Gastroenterology* 1985 Dec; 89(6) : 1235-1241
48. Henry DA, Somerville KW, Kitchingman G, Langman MJS. Omeprazole : effects on oxidative drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1984 Aug; 18(2) : 195-200
49. Wilairatana S, Israsena S, Kurathong S, Udayachalerm W, Atthepaisal C, Leethochawarit M. Omeprazole in the treatment of duodenal ulcer-the first study in Thai patients. (in press)