หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ
ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

เรื่อง: Ensifentrine: A novel dual PDE3/PDE4 inhibitors in COPD
รหัส: 1013-1-000-002-05-2568
จำนวน: 2.50 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง: 20 พฤษภาคม 2568
วันที่หมดอายุ: 19 พฤษภาคม 2569
เรียบเรียงโดย: ภญ.รุ้งนภา เต็งไตรสรณ์

บทคัดย่อ

Ensifentrine เป็นยาชนิดใหม่รูปแบบสารแขวนลอยสำหรับสูดเข้าทางปาก ใช้รักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) ในผู้ใหญ่ ออกฤทธิ์แบบ dual inhibitor ยับยั้งทั้งเอนไซม์ฟอสโฟไดเอสเทอเรส (phosphodiesterase; PDE)3 และ PDE4 โดยออกฤทธิ์เฉพาะที่หลอดลม ช่วยขยายหลอดลมและลดการผลิตสารที่ทำให้เกิดการอักเสบในทางเดินหายใจ จากการศึกษาทางด้านคลินิก พบว่าการใช้ ensifentrine สามารถเพิ่มสมรรถภาพปอดให้ดีขึ้น ค่า FEV1 (Forced Expiratory Volume in one second) เพิ่มขึ้นจาก baseline เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด ที่มีอุบัติการณ์ร้อยละ 1-10 และพบบ่อยกว่า placebo ได้แก่ อาการปวดหลัง ความดันโลหิตสูง การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ และท้องเสีย ตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังของ The 2025 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD Guideline 2025) ในส่วนของการติดตามผลการรักษาด้วยยา (follow up pharmacological treatment) ของผู้ป่วย COPD ที่มีอาการหายใจลำบาก (dyspnea) หลังได้รับ triple therapy และยังไม่สามารถคุมอาการได้ จึงพิจารณาเพิ่มยา ensifentrine เข้าไปในแผนการรักษา

คำสำคัญ: ensifentrine, ฟอสโฟไดเอสเทอเรส, dual PDE3/PED4 inhibitor, โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง
Keyword: ensifentrine, phosphodiesterase, dual PDE3/PED4 inhibitor, COPD

วัตถุประสงค์

1. มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับ ensifentrine ทั้งด้านเภสัชวิทยา และข้อมูลการศึกษาทางด้านคลินิก
2. สามารถนำข้อมูลการศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ ensifentrine มาประยุกต์ใช้ทางเวชปฏิบัติได้

บทนำ

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง หรือ chronic obstructive pulmonary disease (COPD) เป็นโรคที่มีความผิดปกติของทางเดินหายใจและถุงลมที่ปอด โดยมีลักษณะเฉพาะคือมีการอุดตันของการไหลเวียนของอากาศอย่างถาวร (airflow limitation และ persistent respiratory symptoms) อันเกิดเนื่องจากโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (chronic bronchitis) และโรคถุงลมโป่งพอง (emphysema) ส่งผลให้การทำงานของปอดลดลง หายใจลำบาก และไอมากขึ้น[1, 2] การรักษา COPD มุ่งเน้นไปที่การลดอาการต่าง ๆ เช่น หายใจถี่และมีเสมหะ ป้องกันการกำเริบของโรค ชะลอการดำเนินของโรค และเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ตามมาตรฐานการรักษาในปัจจุบันมีทั้งการรักษาแบบที่ไม่ใช้ยาและการรักษาแบบใช้ยา ยาที่ใช้ออกฤทธิ์ขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นและยาว (เช่น ยา long acting muscarinic antagonists; LAMAs และ long acting β2 agonist; LABAs) และสเตียรอยด์พ่น (inhaled corticosteroid; ICS) เมื่อผู้ป่วยไม่สามารถคุมอาการได้ก็จะมีการปรับเปลี่ยนแผนการรักษาเพิ่มตัวยาจาก 1 ชนิด เป็น 2 ชนิด และ จนครบทั้ง 3 ชนิด[3. 4] แต่ก็ยังพบว่าผู้ป่วย COPD ส่วนหนึ่งยังคงมีอาการรุนแรงอยู่ ผู้ป่วยบางรายอาจไม่ทนต่อการรักษาแบบสูดพ่น และในปัจจุบันพบว่าการใช้ ICS เพื่อลดการกำเริบ เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดปอดอักเสบ รวมถึงมีความเสี่ยงสูงของการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากปอดอักเสบ[5, 6] และมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงความเสี่ยงต่อการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยบางรายที่ใช้ยา LABA และ LAMA[7, 8] นอกจากนี้ยังมียาอื่นๆ ที่ใช้เป็นการรักษาเสริม สำหรับผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังรุนแรงและหลอดลมอักเสบเรื้อรังที่มีอาการกำเริบบ่อย ได้แก่ ยาปฏิชีวนะในกรณีที่มีการติดเชื้อแบคทีเรีย รวมถึงสารยับยั้งฟอสโฟไดเอสเทอเรส-4 (phosphodiesterase 4; PDE4)[1]

บทบาทของ PDE ในโรคปอดอุดกั้น พบว่า PDE เป็นเอนไซม์ที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา hydrolysis ของ cAMP (cyclic adenosine monophosphate) และ cGMP (cyclic guanylyl monophosphate) เกี่ยวข้องกับการควบคุมการอักเสบ การไหลเวียนของเลือด และการหด/คลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบในทางเดินหายใจ ในผู้ป่วย COPD พบว่าระดับของ PDE4 (มีอยู่มากในเซลล์อักเสบ เช่น นิวโทรฟิล แมคโครฟาจ และเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจ)เพิ่มสูงขึ้นในเซลล์ปอดที่เกิดการอักเสบ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ยังสูบบุหรี่อยู่[9] ในแนวทางการรักษาของ GOLD guideline ได้นำยา roflumilast มาใช้เป็นยาเสริมการรักษาในผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบบ่อยครั้ง เป็นยาที่มีรูปแบบรับประทาน ออกฤทธิ์ยับยั้งแบบจำเพาะต่อ PDE4 เป็นกลุ่มของยาที่ป้องกันการย่อยสลาย cAMP ทำให้ระดับของ cAMP เพิ่มขึ้น ช่วยทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดลมคลายตัว และมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ซึ่งช่วยลดอัตราการเกิดการกำเริบในผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดการกำเริบร่วมกับโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง อย่างไรก็ตามยา roflumilast มักทำให้เกิดผลข้างเคียงที่ทนไม่ได้ โดยเฉพาะน้ำหนักที่ลดลงและความผิดปกติทางเดินอาหาร[10, 11] ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีแนวทางการรักษา

ใหม่ๆ ที่เพิ่มขึ้นร่วมกับการใช้ยาเดิม เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของปอด และลดการอักเสบของทางเดินหายใจ

ในบทความนี้ได้ทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับ ensifentrine เป็นยาใหม่ที่ได้รับการรับการอนุมัติให้ใช้ในทางการแพทย์ของสหรัฐอเมริกาในเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2567[12] เป็นยาสูดพ่นเฉพาะที่สำหรับการรักษาในผู้ป่วยโรคอุดกั้นเรื้อรังตัวแรก ที่มีฤทธิ์ยับยั้งทั้ง PDE3 และ PDE4 ส่งผลต่อการลดการอักเสบในทางเดินหายใจ การขยายหลอดลม และการทำงานของขนจมูกในเซลล์เยื่อบุหลอดลมโดยเพิ่มความถี่ในการโบกพัด[13] การยับยั้งเอนไซม์ทั้ง PDE3 และ PDE4 ส่งผลเสริมฤทธิ์กันในการลดอาการอักเสบและการขยายหลอดลมที่ดีขึ้น ทำให้ ensifentrine เป็นยาที่มีศักยภาพที่จะเป็นการรักษาเพิ่มเติมสำหรับผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

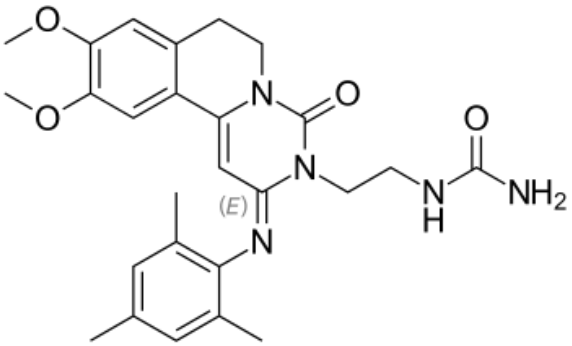
เนื้อหา

ชื่อสามัญทางยา (generic name)[14] ensifentrine

สูตรโครงสร้าง (structural formula)[14]

สูตรโมเลกุล (molecular formulation) ของ ensifentrine ประกอบด้วย $C_{26}H_{31}N_5O_4$

โครงสร้างทางเคมี ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างของยา ensifentrine[14]

https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ensifentrine#section=Chemical-Co-Occurrences-in-Literature

รูปแบบยา (dosage form) สารแขวนลอย (suspension) สีเหลืองถึงเหลืองอ่อน สำหรับการสูดพ่นทางปาก (inhalation) บรรจุเป็น unit-dose ampules ขนาด 3 mg/2.5 ml

ประเภทของยา (pharmacologic category)[14] Respiratory Tract/Pulmonary Agents

กลุ่มยา (drug class) phosphodiesterase-3/4 inhibitor (PDE3 inhibitor/PDE4 inhibitor)

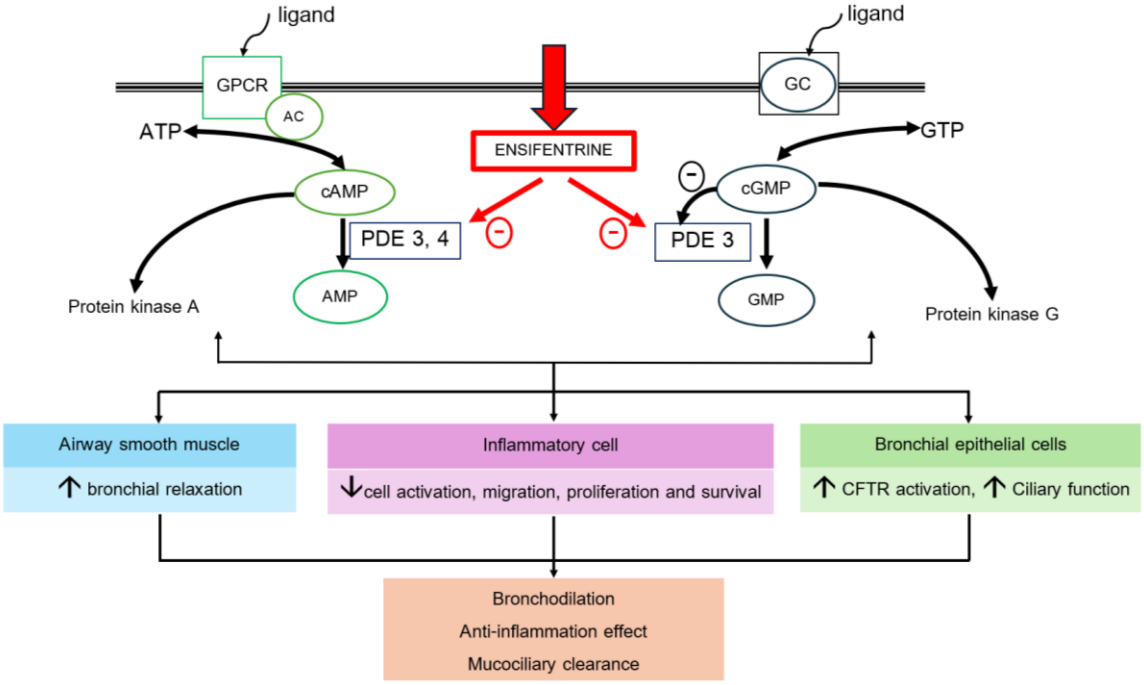
ข้อบ่งใช้ (use) สำหรับรักษาแบบประคับประคองในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังระดับปานกลางถึงรุนแรง (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) ในผู้ใหญ่ที่มีประวัติมีอาการหายใจลำบาก โดยใช้เป็นยาเสริมเพิ่มจากการรักษาด้วยยาขยายหลอดลม

ขนาดยาที่ใช้ (dosing and administration) ใช้ครั้งละ 3 mg วันละ 2 ครั้ง สูดเข้าทางปากผ่านเครื่องพ่นละอองยา

กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)

ยา ensifentrine เป็นยาที่มีคุณสมบัติเป็น dual inhibitor สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งอย่างจำเพาะเจาะจงต่อเอนไซม์ 2 ชนิด ได้แก่ PDE3 และ PDE4 พบว่ามีความสามารถในการยับยั้ง PDE3 ได้มากกว่า PDE4 ถึง 3000 เท่า[10]

โดยทั่วไป PDE3 พบในเยื่อบุผิวปอด เอนโดธิเลียม เซลล์กล้ามเนื้อเรียบ และเซลล์อักเสบ ทำหน้าที่ย่อยสลายโมเลกุลสารส่งสัญญาณ cAMP และ cGMP เมื่อยาออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ PDE3 ส่งผลให้ระดับของ cAMP และ cGMP เพิ่มในกล้ามเนื้อเรียบของทางเดินหายใจ ทำให้หลอดลมคลายตัว (bronchodilator)[15] ในขณะที่ยาออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ PDE4 ควบคุมระดับของ cAMP ซึ่งจะไปยับยั้งการเพิ่มจำนวน การเปลี่ยนแปลงรูปร่างและการขนส่ง eosinophils นอกจากนี้ยังช่วยยับยั้ง mediator ที่ก่อให้เกิดการอักเสบในทางเดินหายใจที่หลั่งจาก neutrophils, eosinophils, mast cell, macrophages และ immunomodulatory cell เช่น CD4+ cell และ dendritic cells เป็นต้น [14] การยับยั้งทั้ง PDE3 และ PDE4 ทำให้ระดับของ cAMP และ cGMP ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบเพิ่มขึ้น ส่งผลต่อการขยายหลอดลม ช่วยให้การหายใจดีขึ้นและลดการผลิตสารที่ทำให้เกิดการอักเสบในทางเดินหายใจ นอกจากนี้การยับยั้ง PDE4 ยังสามารถกระตุ้น Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) และเพิ่มการเคลื่อนไหวของขนซีเลียในเซลล์เยื่อบุหลอดลม [16] ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของ ensifentrine ที่มีคุณสมบัติเป็น dual inhibitor ของเอนไซม์ PDE3 และ PDE4 [16]

ตัวย่อ; GPCR: G protein-coupled receptor, AC; adenylate cyclase , GC: guanylate cyclase , cAMP: cyclic adenosine monophosphate, cGMP: cyclic guanosine monophosphate, PDE: phosphodiesterase, AMP: adenosine monophosphate, GMP: guanosine monophosphate , CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)[14]

การดูดซึม (absorption)

หลังจากสูดปริมาณยาเข้าสู่ปอดประมาณร้อยละ 90 หากให้ยา ensifentrine ขนาดยา 33 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 3 วัน ระดับยาในเลือดถึงจะเข้าสู่ภาวะคงที่ (steady state) หลังจากสูดดมยาประมาณ 0.6 ถึง 1.5 ชั่วโมง (T_{max}) ระดับความเข้มข้นสูงสุดในกระแสเลือด (C_{max}) และ AUC ในอาสาสมัครสุขภาพดีเพิ่มขึ้น 1.3 และ 1.4 เท่า ตามลำดับ ในผู้ป่วย COPD ระดับความเข้มข้นสูงสุดในกระแสเลือด และ AUC ของยาเพิ่มขึ้น 1.4 และ 1.5 เท่าตามลำดับ ชีวปริมาณออกฤทธิ์ หรือ ชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของผู้ป่วย COPD ต่ำกว่าผู้ที่มีสุขภาพดีประมาณร้อยละ 35

การกระจายยา (distribution)

ยา ensifentrine จับกับโปรตีนในพลาสมาร้อยละ 90 ปริมาตรการกระจายตัวยา (volume of distribution; Vd) ในคนสุขภาพดี central Vd 2700 L และ peripheral Vd 1820 L ในผู้ป่วย COPD central Vd 8150 L และ peripheral Vd 5490 L

การกำจัดยาออกจากร่างกาย (elimination)

ทั้งในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีและในผู้ป่วย COPD ที่ได้รับยา ensifentrine ขนาด 1.5 ถึง 12 mg วันละ 2 ครั้ง มีค่าครึ่งชีวิตของยาประมาณ 10.6 ถึง 12.6 ชั่วโมง

การเปลี่ยนแปลงยา (biotransformation or metabolism)

ภายหลังการให้ ensifentrine ชนิดพ่นผ่านทางหลอดลมเพียงครั้งเดียวในขนาดที่สูงกว่าขนาดที่แนะนำ 8 เท่า พบ ensifentrine ในรูปแบบที่ไม่ผ่านการเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึม (unchanged ensifentrine) ในสัดส่วนร้อยละ 96 และ 99 ของตัวอย่างพลาสมาที่เก็บ ณ เวลาที่ระดับยาในพลาสมาสูงสุด (T_{max}) และในช่วงเวลาที่ปกติสำหรับการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (ช่วงเวลา 0–24 ชั่วโมง) ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าภายหลังการให้ยาโดยการสูดดม ensifentrine มีการเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึมในระดับต่ำ และแสดงถึงความคงตัวในระบบไหลเวียนโลหิต

ส่วนที่ผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมของ ensifentrine ประกอบด้วยกระบวนการออกซิเดชัน เช่น hydroxylation และการตัดหมู่เมทิลออก (*O*-demethylation) ตามด้วยกระบวนการ conjugation เช่น การกลูคูโรไนเดชัน (glucuronidation) ในผลการศึกษา *in vitro* ยา ensifentrine ถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ในตระกูลไซโตโครม P450 ชนิด CYP2C9 เป็นส่วนใหญ่และผ่าน CYP2D6 เป็นทางรอง

การขับถ่ายยา (Excretion)

ยา ensifentrine ส่วนใหญ่ถูกขับออกทางอุจจาระ ขับออกทางปัสสาวะเกิดขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 0.3 ของขนาดยาที่ได้รับ

เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)

ด้านประสิทธิภาพ (efficacy)

Ensifentrine มีผลดีในการขยายหลอดลมในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) และโรคหอบหืด นอกจากนี้ยังแสดงให้เห็นว่ามีฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยช่วยลดระดับของไซโตไคน์ที่กระตุ้นการอักเสบ เช่น GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) ในเซลล์เยื่อบุหลอดลม [17]

ในหลอดทดลอง (*in vitro*) ยา ensifentrine เป็นสารยับยั้ง PDE3 และ PDE4 มีค่า IC_{50} ที่ 0.4 nM และ 1,479 nM ตามลำดับ สามารถยับยั้งการปลดปล่อย TNF-α ที่เกิดจากไลโปโพลีแซ็กคาไรด์จากโมโนไซต์ของมนุษย์ (IC_{50} ที่ 0.52 μM) นอกจากนี้จากการศึกษาในหนูตะเภา ensifentrine ยับยั้งการหลั่งโปรตีนในพลาสมาที่เกิดจากฮีสตามีนในหลอดลม และภาวะหลอดลมตีบที่เกิดจากฮีสตามีนได้อย่างมีนัยสำคัญในช่วงเวลา 5.5 ชั่วโมง[12] ensifentrine มีคุณสมบัติในการป้องกันหลอดลมหดเกร็งจากการหดตัวของทางเดินหายใจที่เกิดจากสารก่อการเกร็งและแอนติเจน ทำให้หลอดลมคลายตัวลง (relaxation) ได้ในลักษณะที่ขึ้นอยู่กับขนาดยา (dose-dependent)[13, 18, 19] และช่วยกระตุ้นการหลั่งไอออนคลอไรด์ผ่านช่องทาง CFTR ในเซลล์เยื่อบุหลอดลมส่งผลให้ความถี่ในการเคลื่อนไหวของขนซีเลีย (ciliary beat frequency) บนผิวเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจเพิ่มขึ้น ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการขจัดเมือกออกจากทางเดินหายใจ (mucociliary clearance) ได้[13]

หลักฐานสนับสนุนจากการศึกษาทางคลินิก[20]

การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 1 มุ่งเน้นที่การประเมินความปลอดภัย เภสัชจลนศาสตร์ของยา รวมถึงการประเมินความทนทานของผู้ป่วยต่อยา ผลการศึกษาพบว่า ensifentrine มีความปลอดภัยดีและสามารถทนต่อการใช้ได้ดีในผู้ป่วยที่มีสุขภาพแข็งแรง ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2a และ 2b กับผู้ป่วย COPD พบว่า ensifentrine มีประสิทธิภาพในการขยายหลอดลมและลดอาการกำเริบของ COPD ในผู้ป่วยที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง เมื่อใช้เดี่ยวหรือร่วมกับยารักษา COPD อื่น ๆ ช่วยลดลดอาการและเพิ่มคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องเมื่อใช้เป็นยาเดี่ยวหรือร่วมกับการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ใน ENHANCE-1 และ ENHANCE-2 trial[21] เป็นการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ ensifentrine (3 mg) วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์ โดยใช้เครื่องพ่นละอองยาในผู้ป่วย COPD ที่มีระดับอาการปานกลางถึงรุนแรงที่ได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่อง มีอาสาสมัครผู้ป่วยทั้งหมด 1,553 ราย (763 รายในกลุ่ม ENHANCE-1 และ 790 รายในกลุ่ม ENHANCE-2) อายุระหว่าง 40-80 ปี ใน ENHANCE-1 ผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยของ FEV1 หลังได้รับยาขยายหลอดลมที่ร้อยละ 52 และ ร้อยละ 51 ใน ENHANCE-2 มีจำนวนผู้ป่วยมากกว่าครึ่งหนึ่งในทั้งสองการทดลองยังได้รับ LABA หรือ LAMA (ร่วมกับหรือไม่ได้รับ ICS) พบใน ENHANCE-1 ร้อยละ 69 และ ENHANCE-2 ร้อยละ 55 ทางด้านผลการศึกษาพบว่า ensifentrine เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของปอด (FEV1) ลดอัตราการเกิดโรคกำเริบ (exacerbations) และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก (placebo) มีความปลอดภัยและอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์คล้ายกับกลุ่มยาหลอก

- ประสิทธิภาพทำงานของปอด: ensifentrine เพิ่มปริมาตรของอากาศที่เป่าออกอย่างเร็วแรงในวินาทีที่ 1 (FEV1) และเพิ่มพื้นที่ใต้กราฟที่ 0 – 12 ชั่วโมงได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอกในสัปดาห์ที่ 12 (ENHANCE-1, 87 มล.; ENHANCE-2, 94 มล.; $p < 0.001$)

- อาการและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น: ทั้ง ENHANCE-1 และ ENHANCE-2 ในสัปดาห์ที่ 24 ของการใช้ ensifentrine ช่วยลดอาการหายใจลำบากและเพิ่มคุณภาพชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก ค่าเฉลี่ยของการใช้ขยายหลอดลมในกลุ่ม ensifentrine ลดลงเมื่อเทียบกับยาหลอก -0.45 พัฟต่อวันใน ENHANCE-1 และ -0.14 พัฟต่อวันใน ENHANCE-2

- การลดอาการกำเริบ: ensifentrine ช่วยลดอัตราการกำเริบของอาการปานกลางหรือรุนแรงเมื่อเทียบกับยาหลอกในช่วง 24 สัปดาห์ ของทั้งสองการศึกษาคล้ายกัน ใน ENHANCE-1 ยา ensifentrine ลดอัตราการกำเริบของโรคต่อปีลงร้อยละ 36 ส่วน ENHANCE-2 พบว่าอัตราการกำเริบลดลงร้อยละ 43 (ENHANCE-1 RR 0.64; p = 0.050; ENHANCE-2 RR 0.57; p = 0.009) และในช่วง 24 สัปดาห์ของการรักษาด้วย ensifentrine เมื่อเทียบกับยาหลอก ensifentrine ทำให้ระยะเวลาที่เกิดอาการครั้งแรกนานขึ้น (ENHANCE-1 HR 0.62; p = 0.038; ENHANCE-2 HR 0.58; p = 0.009)

ขนาดยา (dose)[14]

ขนาดยาที่แนะนำของ ensifentrine สำหรับการรักษา COPD ในผู้ใหญ่ เริ่มให้ในขนาด 3 มิลลิกรัม สูดผ่านเครื่องพ่นละอองยา วันละ 2 ครั้ง

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ (special population)[14]

หญิงตั้งครรภ์: ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาในสตรีมีครรภ์ในการประเมินความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับยาต่อความผิดปกติแต่กำเนิด การแท้งบุตร หรือผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ต่อมารดาหรือทารกในครรภ์

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง การให้ยาสูดพ่นในปริมาณ 30 เท่าของปริมาณสูงสุดที่แนะนำสำหรับมนุษย์ต่อวัน (maximum recommended human daily inhalation dose: MRHDID) แก่หนูตัวผู้เป็นเวลา 10 สัปดาห์ก่อนผสมพันธุ์กับหนูตัวเมียที่ไม่ได้รับการรักษา ส่งผลให้เห็นถึงการสูญเสียก่อนและหลังการฝังตัวเพิ่มขึ้น รวมถึงจำนวนตัวอ่อนที่มีชีวิตลดลงในหนูเพศเมียที่ไม่ได้รับการรักษา ในการศึกษาโดยให้สารทางการสูดดมในหนูและกระต่ายที่ตั้งครรภ์ในระดับที่สูงถึง 79 และ 9 เท่าของ MRHDID ตามลำดับ ไม่พบความผิดปกติในการพัฒนาของตัวอ่อนในครรภ์

สตรีให้นมบุตร: ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ตกค้างในน้ำนมแม่ ผลกระทบต่อเด็กที่กินนมแม่ หรือผลกระทบต่อการผลิตน้ำนม ไม่มีข้อมูลจากการศึกษาในสัตว์ทดลองเกี่ยวกับยาที่ตกค้างในน้ำนม

การใช้ยาในเด็ก: ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยเด็ก ดังนั้นการใช้ยาในเด็กควรหลีกเลี่ยงหรือใช้เมื่อมีความจำเป็นจริง ๆ และอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

การใช้ยาในผู้สูงอายุ: จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า ผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไปที่ได้รับ ensifentrine ไม่พบความแตกต่างในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า อย่างไรก็ตาม ควรระมัดระวังการใช้ยาในผู้สูงอายุ เนื่องจากอาจมีความไวต่อยาเพิ่มขึ้น

ความบกพร่องทางไต: สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อมเล็กน้อยถึงปานกลาง ไม่ต้องปรับขนาดยา แต่สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อมรุนแรง (CrCl <30 mL/min) หรือ ESRD ข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ ensifentrine ยังไม่เพียงพอ ดังนั้น ควรใช้ยาอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และพิจารณาประโยชน์และความเสี่ยงอย่างรอบคอบ

ความบกพร่องทางตับ: ระดับเล็กน้อย (Child-Pugh A) ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา หากระดับปานกลางถึงรุนแรง (Child-Pugh B หรือ C) ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง ควรพิจารณาการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างรอบคอบ และอาจต้องปรับขนาดยาหรือเพิ่มความถี่ในการตรวจสอบระดับยาในเลือด

ข้อห้ามใช้ (contraindication)[14]

- ห้ามใช้ยาในผู้ที่มีอาการแพ้ ensifentrine หรือสารประกอบใด ๆ ในผลิตภัณฑ์
- ห้ามใช้ ensifentrine ร่วมกับยาที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางหรือยาที่มีผลต่อการหดตัวของหลอดลมโดยตรง เช่น ยาที่มีผลต่อ PDE3 หรือ PDE4 โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดอาการหอบหืดจากการใช้ยาดังกล่าว

ข้อควรระวัง (warnings/precautions)[14]

ในการใช้ยา ensifentrine มีข้อควรระวังในการใช้ยาดังนี้

หลอดลมหดเกร็งเฉียบพลัน

ห้ามใช้เพื่อบรรเทาอาการเฉียบพลัน (เช่น เป็นการรักษาเสริมสำหรับภาวะหลอดลมหดเกร็งเฉียบพลัน) เนื่องจากยังไม่มีการพิสูจน์ความปลอดภัยและประสิทธิผลสำหรับการบรรเทาอาการเฉียบพลัน และไม่ควรใช้ขนาดยาเพิ่มเติมเพื่อจุดประสงค์นั้น ควรรักษาอาการเฉียบพลันด้วยยาขยายหลอดลมชนิดสูดพ่นออกฤทธิ์สั้น

โรคหลอดลมหดเกร็งแบบผิดปกติ (Paradoxical Bronchospasm)

อาจทำให้เกิดภาวะหลอดลมหดเกร็งซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ หากเกิดภาวะหลอดลมหดเกร็งแบบผิดปกติหลังการใช้ยา ให้รักษาด้วยยาขยายหลอดลมชนิดสูดพ่นออกฤทธิ์สั้นทันที หยุด ensifentrine ทันทีและเริ่มการบำบัดทางเลือกอื่น

อาการทางจิตเวชรวมทั้งการฆ่าตัวตาย

อาจเพิ่มความเสี่ยงของอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตเวช มีการรายงานไว้ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกเหตุการณ์ทางจิตเวช รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการฆ่าตัวตาย ดังนั้นก่อนเริ่มการ

รักษาควรพิจารณาความเสี่ยงและประโยชน์ของการรักษาในผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะซึมเศร้าและ/หรือมีความคิดหรือพฤติกรรมการฆ่าตัวตายอย่างรอบคอบ

อาการข้างเคียง (adverse reactions)[14]

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (1-10%) ได้แก่ อาการปวดหลัง (1.8%) ความดันโลหิตสูง (1.7%) การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (1.3%) และ ท้องเสีย (1%)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยกว่าร้อยละ 1 ได้แก่ นอนไม่หลับ (0.6%) ภาวะซึมเศร้า (0.4%) และความวิตกกังวล (0.2%)

อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา (drug interactions)[14]

- ผลของยาอื่นต่อ ensifentrine: การใช้ ensifentrine ร่วมกับ fluconazole ซึ่งเป็นยาต้านเชื้อราและยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 พบว่า AUC และ Cmax ของ ensifentrine เพิ่มขึ้น 1.4 และ 1.6 เท่าตามลำดับ
- ผลของ ensifentrine ต่อยาอื่น: ensifentrine ไม่ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 หรือ CYP3A4 และไม่ยับยั้งโปรตีนขนส่ง BCRP (breast cancer resistance protein) หรือ P-gp (P-glycoprotein)
- ปฏิกิริยาระหว่างยา: มีรายงานว่าการใช้ ensifentrine ร่วมกับยาอื่น ๆ เช่น arformoterol, umeclidinium, และ revefenacin อาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาขึ้นได้

บทสรุป

Ensifentrine เป็นยารักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ phosphodiesterase (PDE) สองชนิด ได้แก่ PDE3 และ PDE4 ออกฤทธิ์หลายกลไกในตัวเดียว ซึ่ง PDE3 inhibition ช่วยเพิ่มระดับ cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ในกล้ามเนื้อเรียบหลอดลม ส่งผลให้เกิดการขยายหลอดลม (bronchodilation) และ PDE4 inhibition ช่วยยับยั้งการอักเสบโดยลดการหลั่งสารไซโตไคน์จากเซลล์ภูมิคุ้มกัน เช่น neutrophils และ eosinophils ดังนั้นยาชนิดนี้ช่วยทั้งการขยายหลอดลมและการต้านการอักเสบ จึงเป็นแนวทางใหม่ในการจัดการโรคทางเดินหายใจเรื้อรัง ensifentrine ถูกนำมาใช้ในรูปแบบสูดพ่น (inhalation) ทำให้มีฤทธิ์เฉพาะที่ในปอด ขนาดยาที่แนะนำคือ 3 มก. สูดดมวันละ 2 ครั้ง การดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดมีในระดับต่ำ การเปลี่ยนแปลงยาผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ตับ และประสิทธิผลของยาได้รับการพิสูจน์แล้วในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 แสดงให้เห็นถึงการเพิ่มประสิทธิภาพการ

ทำงานของปอด เพิ่มคุณภาพชีวิต และลดอัตราการกำเริบของโรค ส่วนผลข้างเคียงและความปลอดภัย ในมนุษย์บ่งชี้ว่า ensifentrine มีผลข้างเคียงต่ำ

เอกสารอ้างอิง

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2025 https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/11/Pocket-Guide-2025-v1.0-New-Format-15Nov2024_WMV.pdf
2. Quaderi SA, Hurst JR. The unmet global burden of COPD. Glob Health Epidemiol. Genom 2018;3:e4.
3. Chen S, Small M, Lindner L, Xu X. Symptomatic burden of COPD for patients receiving dual or triple therapy. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018; 13:1365–1376.
4. Phreesia Life Sciences. Patients in focus: COPD treatment and perceptions. Wilmington, DE: Phreesia Life Sciences; 2023.
5. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2014;2014:CD010115.
6. Tashkin DP, Miravitlles M, Celli BR, Metzdorf N, Mueller A, Halpin DMG, et al. Concomitant inhaled corticosteroid use and the risk of pneumonia in COPD: a matched-subgroup post hoc analysis of the UPLIFT trial. Respir Res 2018; 19:196–207.
7. Stephenson A, Seitz D, Bell CM, Gruneir A, Gershon AS, Austin PC, et al. Inhaled anticholinergic drug therapy and the risk of acute urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. Arch Intern Med 2011; 171:914–920.
8. Gershon A, Croxford R, Calzavara A, To T, Stanbrook MB, Upshur R, et al. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. JAMA Intern Med 2013; 173:1175–1185.
9. Kolb M, Crestani B, Maher TM. Phosphodiesterase 4B inhibition: a potential novel strategy for treating pulmonary fibrosis. Eur Respir Rev. 2023;32(167):220206. https://doi.org/10.1183/16000617.0206-2022
10. Singh D, Lea S, Mathioudakis AG. Inhaled phosphodiesterase inhibitors for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Drugs 2021; 81:1821–1830.

11. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ; M2-124 and M2-125 study groups. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. Lancet 2009; 374:685–694.
12. Boswell-Smith V, Spina D, Oxford AW, Comer MB, Seeds EA, Page CP "The pharmacology of two novel long-acting phosphodiesterase 3/4 inhibitors, RPL554 [9,10-dimethoxy-2(2,4,6-trimethylphenylimino)-3-(n-carbamoyl-2-aminoethyl)-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one] and RPL565 [6,7-dihydro-2-(2,6-diisopropylphenoxy)-9,10-dimethoxy-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one]". J Pharmacol Exp Ther. (August 2006). 318 (2): 840–8. doi:10.1124/jpet.105.099192.
13. Donohue JF, Rheault T, MacDonald-Berko M, Bengtsson T, Rickard K. Ensifentrine as a Novel, Inhaled Treatment for Patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023 Jul 28; 18:1611-1622. doi: 10.2147/COPD.S413436.
14. Verona Pharma, Inc. OHTUVAYRETM (ensifentrine) inhalation suspension prescribing information. Raleigh, NC; 2024 June.
15. Abbott-Banner KH, Page CP. Dual PDE3/4 and PDE4 inhibitors: novel treatments for COPD and other inflammatory airway diseases. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2014;114(5):365–376. doi:10.1111/bcpt.12209
16. Dransfield M, Rowe S, Vogelmeier CF, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator: roles in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2022;205(6):631–640. doi:10.1164/rccm.202109-2064TR
17. Turner MJ, Dauletbaev N, Lands LC, Hanrahan JW: The Phosphodiesterase Inhibitor Ensifentrine Reduces Production of Proinflammatory Mediators in Well Differentiated Bronchial Epithelial Cells by Inhibiting PDE4. J Pharmacol Exp Ther. 2020 Dec;375(3):414-429. doi: 10.1124/jpet.120.000080.
18. Faruqi MA, Khan MMKS, Mannino DM: Perspectives on Ensifentrine and Its Therapeutic Potential in the Treatment of COPD: Evidence to Date. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2024 Jan 3;19:11-16. doi: 10.2147/COPD.S385811. eCollection 2024.
19. Hubert, Sandra et al. Ensifentrine (Ohtuvayre™) for chronic obstructive pulmonary disease Trends in Pharmacological Sciences, Volume 45, Issue 10, 941 – 942

20. NDA 217389 Ohtuvare 1(ensifentrine). Centre for Drug Evaluation and research Application number: 217389 Orig1s000 Integrated Review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/217389Orig1s000IntegratedR.pdf
21. Anzueto A, Barjaktarevic IZ, Siler TM, Rheault T, Bengtsson T, Rickard K, Sciurba F. Ensifentrine, a Novel Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Trials (the ENHANCE Trials). Am J Respir Crit Care Med. 2023 Aug 15;208(4):406-416. doi: 10.1164/rccm.202306-0944OC.