

บทที่ 2

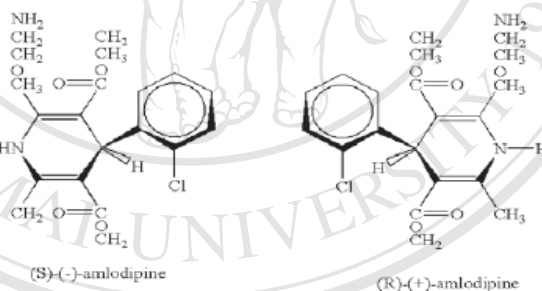
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษานี้ ประกอบด้วย

- 2.1 ยาแอมโลดิพิน
- 2.2 สาเหตุและการเกิดเหงือกโต
- 2.3 กลุ่มยาที่ทำให้เกิดเหงือกโต
- 2.4 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเหงือกโตในผู้ใช้ยากลุ่ม calcium channel blockers
- 2.5 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ยาแอมโลดิพิน (Amlodipine)(1,2,12,13)

ยาแอมโลดิพินเป็นยายับยั้งการเคลื่อนที่ของแคลเซียมเข้าสู่เซลล์กลุ่ม dihydropyridines (Dihydropyridines Calcium Channel Blockers; DHP-CCBs) มีโครงสร้างทางเคมีดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 โครงสร้างทางเคมียาแอมโลดิพิน(13)

2.1.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา

ยาแอมโลดิพินออกฤทธิ์ที่ calcium channels ชนิด L-type ซึ่งเป็น voltage-dependent calcium channel เป็นช่องทางการเคลื่อนที่ของแคลเซียมไอออนที่จะเปิดเมื่อมีค่าความต่างศักย์ผิวเซลล์เปลี่ยนแปลงไปทางบวกมากขึ้น (depolarization) มักพบ L-type calcium channels ในกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดและกล้ามเนื้อหัวใจ ยาออกฤทธิ์โดยจับกับ ∞_1 -subunit ตรงตำแหน่ง N ของ calcium channel ยับยั้งการนำแคลเซียมผ่านเซลล์จากการแลกกับโซเดียม (Na^+ - Ca^{2+} exchange) ทำให้ cytoplasmic calmodulin (CaM) ไม่สามารถจับกับแคลเซียม จึงไม่เกิด Ca^{2+} -CaM complex ที่จะไปกระตุ้นและ

จับกับ myosin light chain kinase จึงมีผลยับยั้งกระบวนการ phosphorylation ของ myosin ทำให้กล้ามเนื้อเกิดการคลายตัว

2.1.2 ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

- 1) ผลต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ยามีผลต่อหลอดเลือดแดงเล็กมากกว่าหลอดเลือดดำ ยาสามารถลดแรงต้านของหลอดเลือดส่วนปลายและลดการเกร็งตัวของหลอดเลือดหัวใจ
- 2) ผลต่อกล้ามเนื้อหัวใจ ยาแอม โลดิพินจะมีผลต่อการทำงานของหัวใจน้อย เนื่องจากยามีความเฉพาะเจาะจงต่อตำแหน่ง D และ V ของ calcium channel น้อย แต่ยาแอม โลดิพินอาจมีผลเพิ่มอัตราการเต้นหัวใจจาก reflex tachycardia ได้
- 3) ผลต่อกล้ามเนื้อลาย ยามีผลต่อกล้ามเนื้อลายน้อยมาก เนื่องจากการหดตัวของกล้ามเนื้อลายอาศัยแคลเซียมไอออนที่สะสมภายในเซลล์เป็นหลัก

2.1.3 เภสัชจลนศาสตร์ของยา

- 1) การดูดซึมของยา (Absorption) ยาดูดซึมได้ดีในกระเพาะอาหาร ระยะเวลาในการเริ่มออกฤทธิ์ของยา (onset of action) คือ 30 - 50 นาที ระยะเวลาที่ให้ผลลดความดันโลหิต (duration of anti-hypertensive effect) นาน 24 ชั่วโมง ระดับยาสูงสุดในกระแสเลือดหลังจากรับประทานยา (time to peak concentration) คือ 6 - 12 ชั่วโมง และชีวประสิทธิผลของยา (bioavailability) คือ ร้อยละ 64 - 90 อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา ค่าครึ่งชีวิตของยา (Half-life elimination) คือ 30 - 50 ชั่วโมง
- 2) การกระจายตัวของยา (Distribution) ปริมาตรของการกระจายตัว (volume of distribution) เท่ากับ 21 ลิตร/กก. ยาสามารถจับกับพลาสมาโปรตีนได้ร้อยละ 93 - 98
- 3) การแปรสภาพยา (Metabolism) ประมาณร้อยละ 90 จะถูกเปลี่ยนเป็นเมตะโบไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์ที่ตับ ยาเป็น substrate ของ CYP3A4 และ ยับยั้ง CYP1A2 ได้ปานกลาง และยับยั้ง CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 และ CYP3A4 เล็กน้อย
- 4) การกำจัดยา (Excretion) ทางปัสสาวะในรูปเดิม (parent compound) ร้อยละ 10 และ ในรูปเมตะโบไลต์ร้อยละ 60

2.1.4 อาการไม่พึงประสงค์จากยาแอมโลดิพิน

มากกว่าร้อยละ 10: อาการบวม (peripheral edema)

ร้อยละ 1–10: ใจสั่น (palpitation) ปวดศีรษะ (headache) เวียนศีรษะ (dizziness) อาการหน้าแดง (flushing) อ่อนเพลีย (fatigue) ผื่นคัน (rash/pruritus) และ เหงือกโต (gingival enlargement)

2.2 สาเหตุและการเกิดเหงือกโต(9,10,14-16)

สามารถแบ่งสาเหตุการเกิดเหงือกโตตามปัจจัยที่เป็นสาเหตุ และการเปลี่ยนแปลงพยาธิวิทยาของโรคดังต่อไปนี้

2.2.1 เหงือกโตจากการอักเสบ (Inflammatory gingival enlargement)

1) เหงือกโตจากการอักเสบเฉียบพลัน (Acute inflammatory gingival enlargement) ได้แก่ เหงือกเป็นหนอง (gingival abscess) เกิดเฉพาะที่มีอาการเจ็บและตุ่มลามรวดเร็ว มักพบบริเวณโคนฟัน และ ซอกฟัน ในระยะแรกเหงือกจะมีลักษณะบวมแดง ผิวเรียบมัน ภายใน 24-48 ชั่วโมง จะพบรูเปิดของหนอง จนกระทั่งหนองแตกออกมา

2) เหงือกโตจากการอักเสบเรื้อรัง (Chronic inflammatory gingival enlargement) เหงือกมีลักษณะเป็นก้อนบริเวณซอกและโคนฟัน ในระยะแรกเหงือกจะนูนรอบๆ คอฟัน และขยายขนาดจนคลุมตัวฟัน เหงือกโตจะเกิดทั่วทั้งปากหรือเกิดเฉพาะที่ ขนาดจะเพิ่มขึ้นช้าๆ และมีอาการเจ็บ

2.2.2 เหงือกโตจากโรคหรือสภาวะทางร่างกาย (Gingival enlargement associated with systemic disease)

1) โรคที่ทำให้เกิดเหงือกโต เช่น โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลัน ทำให้เหงือกโตเฉพาะที่หรือเป็นทั้งปาก เหงือกมีสีแดงและเลือดออกได้ง่าย

2) สภาวะทางร่างกายที่ทำให้เกิดเหงือกโต พบในสภาวะการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนในวัยรุ่น ระหว่างตั้งครรภ์ และ สภาวะทุพโภชนาการ เช่น การขาดวิตามินซี

2.1) เหงือกโตในช่วงวัยรุ่น เกิดได้ทั้งเพศชายและเพศหญิง มักพบบริเวณที่มีคราบจุลินทรีย์สะสม และสัมพันธ์กับการเป็นโรคเหงือกอักเสบเรื้อรัง เหงือกโตมักพบที่โคนฟันและซอกฟัน เมื่ออายุมากขึ้นอาการเหงือกโตจะ

ลดลง แต่ไม่หายถ้าไม่ดูแลอนามัยช่องปาก เช่น การขูดหินปูน และกำจัดคราบจุลินทรีย์

2.2) เหงือกโตในระหว่างตั้งครรภ์ เกิดจากในระหว่างตั้งครรภ์มีการเพิ่มของระดับฮอร์โมน โปรเจสเตอโรนและเอสโตรเจนสูง 10-30 เท่า การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของการซึมผ่านของหลอดเลือด จึงเกิดเหงือกบวมและทำให้มีการอักเสบจากคราบจุลินทรีย์ได้เร็วขึ้น เหงือกโตในระหว่างตั้งครรภ์มักเกิดตำแหน่งเดียวหรือหลายตำแหน่ง เหงือกมีสีแดงม่วง กดนิ่ม ผิวมัน และบางครั้งมีเลือดเมื่อถูกเช็ดด้วยอุปกรณ์ทางทันตกรรม

2.3) เหงือกโตเนื่องจากขาดวิตามินซี หรือโรคเลือดออกตามไรฟัน ซึ่งการขาดวิตามินซียับยั้งไม่ได้เป็นสาเหตุให้เกิดเหงือกอักเสบ แต่จะทำให้เลือดออกง่าย คอแลเจนสลายตัว และเนื้อเยื่อเกี่ยวพันบวม ถ้ามีการอักเสบเหงือกจะมีการตอบสนองต่อคราบจุลินทรีย์มากกว่าปกติ ทำให้การอักเสบมีบริเวณกว้างขึ้น เหงือกจะมีสีแดง นิ่ม ผิวเรียบ และเลือดออกได้ง่าย

2.2.3 เหงือกโตจากยา (Drug-induced gingival enlargement)

1) ลักษณะทางคลินิกของเหงือกโต

ลักษณะโดยทั่วไปที่ตรวจพบทางคลินิกของภาวะเหงือกโตจะมีอาการแสดง สองลักษณะ คือ ลักษณะไฟโบรติกที่เป็นผลจากการใช้ยา และการอักเสบของเหงือก ซึ่งเกิดจากการสะสมคราบจุลินทรีย์ มักพบอาการแสดงทั้งสองแบบร่วมกันเสมอ ภาวะเหงือกโตมักพบได้บ่อยในช่วง 1-3 เดือนแรกที่เริ่มใช้ยา ช่วงแรกจะพบการบวมโตของเหงือกที่ต่อจากฟัน และบางครั้งอาจพบการบวมของขอบเหงือกร่วมด้วย หลังจากนั้นเหงือกบริเวณซอกฟันจะขยายขนาดและรวมกันเป็นขนาดใหญ่ขึ้นบริเวณโคนฟัน ซึ่งจะมีรอยแยกขนาดเล็กปรากฏให้เห็น ลักษณะเหมือนผลมอลเบอร์รี่ เหงือกมีสีชมพูปกติ กดแข็งและหยุ่น พื้นผิวเรียบ หรืออาจพบลักษณะคล้ายผิวส้ม เมื่อเหงือกมีขนาดโตขึ้นทำให้การทำความสะอาดฟันเพื่อกำจัดคราบจุลินทรีย์เป็นไปได้ยาก ส่งผลให้เกิดกระบวนการอักเสบที่มักเป็นภาวะแทรกซ้อนหลังจากเกิดเหงือกโตจากยา เมื่อมีการอักเสบจากคราบจุลินทรีย์หรือสิ่งระคายเคือง จะพบเหงือกมีลักษณะโตขึ้น สีแดงซ้ำ กดนิ่ม และมีเลือดออก เหงือกโตจากยาพบได้ทุกบริเวณภายในช่องปาก แต่ความรุนแรงของรอยโรคจะ

พบมากบริเวณเหงือกทางด้านหน้า (anterior region) โดยเฉพาะเหงือกทางด้านหน้าของขากรรไกรบน (maxilar) และขากรรไกรล่าง (mandibular) แต่มักไม่พบเหงือกโตทางด้านลิ้น (lingual) รวมทั้งบริเวณเหงือกไร้ฟัน (edentulous)

2) ลักษณะทางจุลกายวิภาคของเหงือกโต

เริ่มต้นจะพบแกนของเนื้อเยื่อยึดต่อ (connective tissue core) บริเวณใกล้ขอบเหงือก จะมีการเพิ่มจำนวนและขยายขนาดของเนื้อเยื่อยึดต่อลงมาต่ำจากขอบเหงือก ชั้นเนื้อเยื่อยึดต่อจะถูกปกคลุมด้วยชั้นเยื่อบุผิว (epithelium) ที่มีลักษณะเป็นพาราเคอราโทซิส (parakeratosis) หลายชั้น รูปร่างไม่เป็นระเบียบ และพบการยื่นยาวของส่วนยื่นเยื่อบุผิวรอบหมุด (rete pegs) และพบการยื่นยาวของชั้นเนื้อเยื่อยึดต่อเข้าไปในส่วนลึกของชั้นเยื่อบุผิว มีเส้นเลือดเพิ่มมากขึ้น เซลล์ลิมโฟไซต์และเซลล์พลาสมาปริมาณมากขึ้น

3) การวินิจฉัยเหงือกโต

การวินิจฉัยโรคเหงือกที่มีลักษณะงอกเกินหรือขยายใหญ่ที่มีความสัมพันธ์กับการใช้ยาจะใช้คำว่า “เหงือกขยายตัวเกิน” (gingival hypertrophy) หมายถึง การขยายตัวของเหงือกจากการเพิ่มขนาดของเซลล์โดยไม่มีการเพิ่มจำนวนเซลล์ หรือใช้คำว่า “เหงือกงอกเกิน” (gingival hyperplasia) หมายถึง ภาวะที่มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์อย่างผิดปกติ ความหมายของคำทั้งสองจะเป็นการอธิบายถึงลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางจุลกายวิภาคศาสตร์ (microanatomy) ส่วนการอธิบายลักษณะเหงือกโตหรือเหงือกขยายใหญ่ที่มีความสัมพันธ์กับการใช้ยาคลินิกเพื่อใช้ในการวินิจฉัยโรค จะใช้คำว่า “เหงือกโต” (gingival overgrowth หรือ gingival enlargement)

4) การรักษาเหงือกโตจากยา

การรักษาเหงือกโตจากยาจะต้องพิจารณาที่ผู้ป่วยใช้ยาในปัจจุบัน และ อาการแสดงทางคลินิก ควรหยุดยาที่เป็นสาเหตุและเปลี่ยนไปใช้ยาชนิดอื่น เมื่อหยุดยาประมาณ 8-10 สัปดาห์ ขนาดเหงือกที่โตจะลดลงอย่างเห็นได้ชัดเจน หลังจากหยุดยาควรติดตามผู้ป่วยต่อประมาณ 6-12 เดือน หรือจนกว่าอาการเหงือกโตจะหายไป ในกรณีที่ผู้ป่วยหยุดยาพร้อมทั้งดูแลสุขภาพช่องปาก และควบคุมคราบจุลินทรีย์อย่างสม่ำเสมอ แต่ยังคงพบภาวะเหงือกโตอยู่ ผู้ป่วยควรรับการรักษาด้วยการทำศัลยกรรมปริทันต์โดยวิธีการตัดเหงือก (gingivectomy) หรือ การเปิดแผ่นฟลิปปริทันต์ (periodontal flap) ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ควรเน้นย้ำให้ผู้ป่วยที่

เกิดเหงือกโตจากยา คูแลอนามัยช่องปากอย่างสม่ำเสมอ มาพบทันตแพทย์เป็นประจำ การควบคุมคราบจุลินทรีย์โดยทันตแพทย์ และใช้ข้อม้วนปากผสมคลอเฮกซีดีน ทำให้สามารถลดความรุนแรงของการเกิดภาวะเหงือกโต ส่งเสริมให้สุขภาพอนามัยช่องปากดีขึ้น และลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคหลังจากทำศัลยกรรมปริทันต์

2.3 กลุ่มยาที่ทำให้เกิดเหงือกโต(5-11,17-18) แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

2.3.1 กลุ่มยาระงับอาการชัก (anticonvulsants)

ยาเฟนิโทอิน (phenytoin) เป็นยาชนิดแรกที่มีรายงานการเกิดเหงือกโต และยากันชักอื่นๆ ที่มีรายงานเกิดเหงือกโต ได้แก่ เอตโทซัคซิไมด์ (ethosuximide) โซเดียมวาลโพรเอท (sodium valproate) ฟีนอบาร์บิโทน (phenobarbitone) และ วิกาบาทริน (vigabatrin) เหงือกโตจากยากลุ่มนี้มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดโรคค่อนข้างกว้างตั้งแต่ร้อยละ 3 จนถึงร้อยละ 84.5 มักพบมากในผู้ที่มีอายุน้อย อุบัติการณ์การเกิดและความรุนแรงไม่สัมพันธ์กับขนาดยา ยังไม่มีข้อสรุปว่าระดับยาเฟนิโทอินในเลือดหรือในน้ำลายมีผลต่อระดับความรุนแรงในการเกิดเหงือกโต แต่จากการเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อ พบว่ายาเฟนิโทอินกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์ที่คล้ายไฟโบรบลาสต์และเซลล์ชั้นเยื่อบุผิว การศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายาสามารถเพิ่มการสร้างซัลเฟตกลัยโคซามิโนกลัยแคน (sulfated glycosaminoglycans) และลดการทำลายคอลลาเจน มีผลให้เอนไซม์ไฟโบรติกคอลลาจิเนส (fibroblastic collagenase) ไม่ทำงาน อย่างไรก็ตามกลไกการเกิดเหงือกโตจากยาเฟนิโทอินยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าเกี่ยวข้องกับพันธุกรรมที่มีผลต่อไฟโบรบลาสต์ เอนไซม์คอลลาจิเนสไม่ทำงาน และเกิดจากคราบจุลินทรีย์ จึงทำให้เกิดการอักเสบ

2.3.2 กลุ่มยาลดผลตอบสนองภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immunosuppressants)

มีรายงานการใช้ไซโคลสปอริน (cyclosporine) ทำให้เกิดเหงือกโตซึ่งพบอุบัติการณ์การเกิดแตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 25 จนถึงร้อยละ 70 มักพบในเด็ก และพบมากขึ้นในผู้ที่ใช้ไซโคลสปอรินร่วมกับยาลดความดันโลหิตกลุ่ม CCBs ภาวะเหงือกโตจะสัมพันธ์กับระดับยาในเลือดมากกว่าสภาวะอนามัยช่องปาก

2.3.3 ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม calcium channel blockers (CCBs)

มีการรายงานการเกิดเหงือกโตสัมพันธ์กับยาไนเฟดิพิน (nifedipine) ครั้งแรก ในปี ค.ศ. 1984 หลังจากนั้นพบรายงานการเกิดเหงือกโตมีความสัมพันธ์กับยาเวอราพามิล (verapamil) และ ดิลไทอะเซม (diltiazem) ในปี ค.ศ. 1985 และ ค.ศ. 1986 ตามลำดับ ใน

ปี ค.ศ. 1993 พบรายงานเหงือกโตจากยาแอมโลดิพิน (amlodipine) หลังจากนั้นมีการรายงานความชุกของการเกิดเหงือกโตจากยาในกลุ่ม CCBs ได้แก่ ไนเฟดิพิน ร้อยละ 14.7-83 คิลโทอะเซม ร้อยละ 2.2-20 เวอราพามิต น้อยกว่าร้อยละ 5 และ แอมโลดิพิน ร้อยละ 1.3-5.1

ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศไทยได้รับรายงานอาการไม่พึงประสงค์เหงือกโตจากยาในกลุ่ม CCBs ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2525-2553 โดยใช้แบบประเมิน Naranjo ที่มีผลการประเมินตั้งแต่ระดับอาจจะใช่ (possible) ขึ้นไป พบว่ามีรายงานเหงือกโตจากยาแอมโลดิพินเพิ่มขึ้นมากกว่ายาอื่นในกลุ่มเดียวกัน ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักคณะกรรมการอาหารและยา รายงานการเกิดเหงือกโตจากยาในกลุ่ม CCBs ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2525-2553(3,4)

ยาในกลุ่ม CCBs	จำนวนผู้ป่วยที่มีรายงานการเกิดเหงือกโต (ราย)		
	พ.ศ.2525-2549	พ.ศ.2550-2551	พ.ศ.2552-2553
แอมโลดิพิน	4	16	45
ไนเฟดิพิน	8	0	10
คิลโทอะเซม	1	0	1

2.4 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเหงือกโตในผู้ใช้ยาในกลุ่ม calcium channel blockers (CCBs)

2.4.1 ปัจจัยเกี่ยวกับตัวผู้ป่วย

1) ปัจจัยด้านอายุ

จากการศึกษาของ Ellis(6) และ Karnik(8) พบว่า อายุที่เพิ่มมากขึ้นไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเหงือกโตจากยาในกลุ่ม CCBs

2) ปัจจัยเกี่ยวกับเพศ

จากการศึกษาของ Ellis(6) พบว่าเพศชายเกิดเหงือกโตมากกว่าเพศหญิงสามเท่า ซึ่งสอดคล้องกับกับการศึกษาของ Ishida(19) ที่ทำการศึกษาในหนูทดลอง พบว่าหนูเพศผู้มีแนวโน้มเกิดเหงือกโตมากกว่าหนูเพศเมีย ซึ่งอาจเกิดจากระดับความต้านทานต่อการเกิดเหงือกโตในหนูเพศผู้ต่ำกว่าหนูเพศเมีย แต่การศึกษาของ Karnik(8) ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างเพศกับการเกิดเหงือกโต

3) ปัจจัยเกี่ยวกับลักษณะทางพันธุกรรม

3.1) ความแตกต่างทางด้านพันธุกรรมของเซลล์สร้างเส้นใย (fibroblast heterogeneity) มีบทบาทต่อการเกิดเหงือกโต เนื่องจากเมตะโบไลต์ของยา มีผลต่อเซลล์สร้างเส้นใย ทำให้จำนวนเซลล์สร้างเส้นใยเพิ่มมากขึ้น จึงมีการสร้างโปรตีน เส้นใยคอลลาเจน และสารระหว่างเซลล์มากขึ้น ส่งผลลดการสร้างเอนไซม์แมทริกซ์เมทัลโลโปรทีเนส (matrix metalloproteinase; MMP) และสร้างตัวยับยั้งเอนไซม์แมทริกซ์เมทัลโลโปรทีเนส (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase ; TIMP) ทำให้การทำลายเส้นใยคอลลาเจนลดลง

3.2) ความแตกต่างทางด้านพันธุกรรมของฮิวแมนลิมโฟไซต์แอนติเจน (human lymphocyte antigen ; HLA) ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่าง HLA กับความชุกในการเกิดภาวะเหงือกโต Thomason(20) พบว่า HLA-DR2, HLA-A24 และ HLA-B37 มีผลส่งเสริมทำให้เกิดเหงือกโตจากการใช้ยา เมื่อปรับตัวแปรอื่นที่มีผลต่อการเกิดเหงือกโต พบว่ามีเพียง HLA-B37 ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิดเหงือกโตจากยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน Cebeci(21) พบว่า ผู้ที่มี HLA-DR1 จะมีอัตราการเกิดเหงือกโตจากการใช้ยาก่อนข้างน้อย

3.3) ความแตกต่างของยีนที่ควบคุมให้เกิดลักษณะที่แตกต่างกัน (polymorphism) ของเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (cytochrome P450) โดยเฉพาะ CYP3A4 ซึ่งยาแอมโลดิพินถูกแปรสภาพด้วยเอนไซม์ชนิดนี้ ในผู้ที่มีเอนไซม์น้อย ทำให้ลดการแปรสภาพและการกำจัดยาออก มีผลให้ระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดและเนื้อเยื่อเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยจึงเกิดเหงือกโตจากยาแอมโลดิพินได้ง่ายแม้จะใช้ยาในปริมาณเท่ากัน(22)

4) ปัจจัยคราบจุลินทรีย์

ปัจจัยคราบจุลินทรีย์มีผลต่อการเกิดเหงือกโตยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน คราบจุลินทรีย์ไม่ได้เป็นสาเหตุเริ่มต้นของการเกิดเหงือกโต แต่เป็นปัจจัยส่งเสริมที่ทำให้เหงือกโตรุนแรงมากขึ้น และภาวะเหงือกโตทำให้มีการสะสมคราบจุลินทรีย์ได้ง่ายขึ้น(17) จากการศึกษาของ Ellis(6) พบว่า ดัชนีคราบจุลินทรีย์ (plaque index) ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดเหงือกโต แต่การศึกษาของ Karnik(8) พบ

ความสัมพันธ์ระหว่างคราบจุลินทรีย์ (plaque index) กับการเกิดเหงือกโตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

5) ปัจจัยเกี่ยวกับการอักเสบ

เมื่อเกิดการอักเสบ จะทำให้มีการเพิ่มปริมาณ โพรสตาแกรนดิน (prostaglandins) โกรทแฟกเตอร์ (growth factor) และไซโตไคน์ (cytokines) เช่น อินเตอร์ลิวคิน-1 บี (interleukin-1b; IL-1b) และ อินเตอร์ลิวคิน-6 (interleukin-6; IL-6) ส่งผลต่อการเพิ่มการสร้างคอลลาเจนและกลัยโคอะมิโนกลัยแคน (glycoaminoglycan) และทำให้เกิดปฏิสัมพันธ์ระหว่างยากับเซลล์สร้างเส้นใย ส่งผลต่อการสร้างและปลดปล่อยเอนไซม์ MMP และ TIMP จึงทำให้เกิดเหงือกโตได้ การศึกษาของ Ellis(6) พิจารณาการอักเสบโดยใช้ค่า papillary bleeding index ส่วนการศึกษาของ Karnik(8) ใช้ค่า gingival index แทน การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าการเกิดเหงือกอักเสบมีความสัมพันธ์กับการเกิดเหงือกโตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2.4.2 ปัจจัยเกี่ยวกับยา

1) ปัจจัยด้านเภสัชพลศาสตร์

เนื่องจากยากลุ่ม CCBs ยับยั้งการเคลื่อนที่ของแคลเซียมไอออนเข้าเซลล์ ทำให้ระดับแคลเซียมในเซลล์ลดลง ซึ่งกระบวนการนำแคลเซียมเข้าเซลล์ผ่าน voltage-activated channels จะเคลื่อนที่ไปพร้อมกับแคลซิโนลิน (calcineurin) เมื่อกระบวนการถูกยับยั้ง ทำให้แคลซิโนลินถูกยับยั้ง จึงมีผลยับยั้งกระบวนการตายของเซลล์ (apoptosis) ทำให้เซลล์มีอายุยืนยาวขึ้นส่งผลให้เกิดเหงือกโตได้(14,17)

2) ปัจจัยเกี่ยวกับขนาดยา

ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับการเกิดเหงือกโตยังมีข้อมูลที่ขัดแย้งกัน ในการศึกษาของ Barak(23) และ Kaur(24) พบว่าขนาดยาที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดเหงือกโตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ที่ใช้ยาขนาดสูง (มากกว่าขนาดปกติ) จะมีความเสี่ยงในการเกิดเหงือกโตสามเท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา แต่การศึกษาของ Ellis(6) และ Karnik(8) พบว่าขนาดยากลุ่ม CCBs ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดเหงือกโต

- 3) ปัจจัยเกี่ยวกับระยะเวลาในการใช้ยาการศึกษาส่วนใหญ่(6,8,23,24) พบว่าระยะเวลาใช้ยากลับ CCBs ไม่มีความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มความเสี่ยงการเกิดเหงือกโต แต่การศึกษาของ Kaur(24) กลับพบว่าการใช้ยาเป็นระยะเวลา 1-6 เดือน ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดเหงือกโตเพิ่มเป็นสามเท่าเมื่อเทียบกับการใช้ยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น และการใช้ยาเป็นเวลาน้อยกว่าหนึ่งเดือนมีความเสี่ยงต่อการเกิดเหงือกโตเป็นห้าเท่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น
- 4) ปัจจัยเกี่ยวข้องกับการใช้ยาร่วมกัน จากการศึกษาของ Jame(25) พบว่าการใช้ยาไซโคลสปอรินร่วมกับแอมโลดิพินมีความสัมพันธ์กับการเกิดเหงือกโตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นสามเท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ใช้ยาไซโคลสปอรินร่วมกับไนเฟดิพิน และการใช้ยากลับที่มีความเสี่ยงเกิดเหงือกโตร่วมกันจะมีโอกาสเกิดเหงือกโตได้มากกว่าการใช้ยาเพียงชนิดเดียว และมีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคมากขึ้น

2.5 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

งานวิจัยที่ได้มีการศึกษาเพื่อหาความชุกของการเกิดเหงือกโตจากยาแอมโลดิพิน โดยแต่ละการศึกษามีข้อมูล และวิธีการประเมินเหงือกโตที่ต่างกันไป ดังตารางที่ 2

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright © by Chiang Mai University
All rights reserved

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบเกณฑ์การประเมินและความชุกของการเกิดเหงือกโตในผู้ที่ใช้ยาแอม โลดิพิน(5-8)

ผู้ทำการศึกษา (ปีที่เผยแพร่)	เกณฑ์การประเมินเหงือกโต	จำนวนผู้เกิด เหงือกโต(คน)	จำนวนผู้เข้าร่วม การศึกษา(คน)	ร้อยละ	ขนาดยาและ เวลาในการใช้ยา
Jorgensen (1997)	ประเมินโดยการสังเกตขนาดเหงือก ถ้าเหงือกโตมากกว่าหนึ่งในสามของ ตัวฟันแสดงว่าเกิดเหงือกโตจากยา	5	150	3.3	5 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างน้อย 6 เดือน
Ellis (1999)	ประเมินเหงือกโตโดยการถ่ายรูป นำรูปที่ได้มาประเมินตามเกณฑ์ประเมิน เหงือกโตของ Harris และคณะ(26) 0 หมายถึง ไม่พบเหงือกโต 1 หมายถึง เหงือกโตเล็กน้อย ไม่คลุมตัวฟัน 2 หมายถึง เหงือกโตปานกลาง มีเหงือกโตบริเวณซอกฟันและคลุมตัวฟัน เล็กน้อย 3 หมายถึง เหงือกโตมาก มีเหงือกโตคลุมตัวฟันชัดเจน	3	181	1.7	5-10 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างน้อย 6 เดือน
Ono (2010)	ประเมินเหงือกโตโดยการสังเกตลักษณะเหงือกหลังจากหยุดยาแอม โลดิพิน เมื่อขนาดเหงือกลดลงหรือไม่พบเหงือกโตหลังหยุดยา แสดงว่าเกิดเหงือกโต จากยา	4	301	1.3	ไม่ระบุขนาดยา ใช้ยาอย่างน้อย 3 เดือน
Karnik (2012)	ใช้เกณฑ์การประเมินเหงือกโต ของ Bokenkamp และคณะ(27) 0 หมายถึง ไม่มีลักษณะที่แสดงว่าเหงือกเพิ่มขนาด 1 หมายถึง มีเหงือกเพิ่มขนาดบริเวณซอกฟัน 2 หมายถึง มีเหงือกเพิ่มขนาดบริเวณซอกฟันและคอฟัน 3 หมายถึง มีเหงือกเพิ่มขนาดที่คลุมตัวฟันตั้งแต่สามในสี่ของตัวฟัน	8	157	5.09	2.5-10 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างน้อย 3 เดือน

จากการศึกษาที่กล่าวในข้างต้นเกี่ยวกับการเกิดเหงือกโตจากยาแอมโลดิพิน พบว่าการศึกษาของ Ellis(6) ทำการศึกษาเกี่ยวกับประชากรทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศอังกฤษ เพื่อหาความชุกและความรุนแรงของการเกิดเหงือกโตจากยาในกลุ่ม CCBs ได้แก่ ไนเฟดิพิน แอมโลดิพิน และ ดิลไทอะเซม เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ที่ใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่นๆ และ เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเหงือกโต พบผู้ป่วยเหงือกโตจากยาแอมโลดิพิน ร้อยละ 1.7 แตกต่างจากความชุกของการเกิดเหงือกโตที่พบในการศึกษาของ Karnik(8) ที่ทำการศึกษาในประเทศอินเดีย พบร้อยละ 5.09 ส่วนการศึกษาของ Jorgensen(5) ที่ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา และการศึกษาของ Ono(7) ที่ทำการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น พบผู้ป่วยเหงือกโตจากยา ร้อยละ 3.3 และ 1.3 ตามลำดับ ซึ่งเป็นการศึกษาเพื่อหาความชุกของการเกิดเหงือกโตจากยาแอมโลดิพินเพียงอย่างเดียว

การศึกษาของ Ellis(6) และการศึกษาของ Kaur(24) ซึ่งทำการศึกษาในประเทศเนเธอร์แลนด์ พบว่าผู้ที่ใช้ยาแอมโลดิพินมีความเสี่ยงในการเกิดเหงือกโต 1.7 เท่า และ 1.9 เท่า ตามลำดับ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มควบคุม สำหรับการศึกษาเพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเหงือกโตจากยาในกลุ่ม CCBs คือ แอมโลดิพิน และ ไนเฟดิพิน นั้น การศึกษาของ Ellis(6) และ Karnik(8) พบว่า อายุ ขนาดยา และระยะเวลาในการใช้ยาไม่สัมพันธ์กับการเกิดเหงือกโต แต่ การศึกษาของ Kaur(21) ซึ่งได้มีการปรับขนาดยาที่ใช้รักษาของยาแต่ละชนิดในกลุ่ม CCBs ได้แก่ แอมโลดิพิน ไนเฟดิพิน เฟโลดิพิน เวอราพามิล และ ดิลไทอะเซม ในหนึ่งวันให้เท่ากัน โดยเปลี่ยนเป็นค่า defined daily dose (DDD) พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา 1DDD จะมีความเสี่ยงในการเกิดเหงือกโตสองเท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเป็นสามเท่า เมื่อใช้ยาขนาดมากกว่า 1 DDD ส่วนระยะเวลาในการใช้ยา มีความสัมพันธ์กับการเกิดเหงือกโต ถ้าใช้น้อยกว่าหนึ่งเดือน จะมีความเสี่ยงในการเกิดเหงือกโตห้าเท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และความเสี่ยงในการเกิดเหงือกโตลดลงเป็นสามเท่า เมื่อใช้ยาเป็นเวลานาน 1-6 เดือน ส่วนปัจจัยเกี่ยวกับเพศพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการศึกษาของ Ellis(6) พบว่าเพศชายมีความเสี่ยงในการเกิดเหงือกโตเป็นสามเท่าเมื่อเทียบกับเพศหญิง แต่การศึกษาของ Karnik(8) ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างเพศกับการเกิดเหงือกโต ทั้งสองการศึกษาพบว่าการเกิดเหงือกอักเสบมีความสัมพันธ์กับการเกิดเหงือกโต ส่วนปัจจัยเกี่ยวกับการเกิดคราบจุลินทรีย์ (plaque index) ในการศึกษาของ Karnik(8) พบความสัมพันธ์ระหว่างคราบจุลินทรีย์กับการเกิดเหงือกโต แต่การศึกษาของ Ellis(6) ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว