

Review article

อีโอบิซิเบท: ยาขับยั้งการขนส่งกรดน้ำดี ยากลุ่มใหม่สำหรับท้องผูกเรื้อรัง

รัชนิพร ชื่นสุวรรณ*

ระวีวรรณ วิฑูรย์*

บทคัดย่อ

อาการท้องผูกเรื้อรัง (CIC) เป็นความผิดปกติของลำไส้ระบบทางเดินอาหารที่พบบ่อย โดยอาการท้องผูกเรื้อรังมีความชุกและส่งผลกระทบประมาณ 14-20% ของประชากรทั่วโลก โดยพบมีความชุกสูงขึ้นในสตรีและผู้สูงอายุ ปัญหาท้องผูกเรื้อรังมีผลกระทบอย่างมากต่อทั้งคุณภาพชีวิตและระบบสาธารณสุข โดยพบว่าในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการท้องผูก การดื่มน้ำที่เพียงพออาจเพิ่มความดันโลหิต และการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะโรคเส้นเลือดหัวใจ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หัวใจล้มเหลว และโรคหลอดเลือดสมองที่เพิ่มขึ้น การวินิจฉัยอาการท้องผูกเรื้อรังขึ้นอยู่กับอาการ และจำแนกตามเกณฑ์วินิจฉัยโดย Rome IV ปัจจุบันยาระบายกลุ่มออสโมติก โดยเฉพาะอย่างยิ่งโพลีเอทิลีนไกลคอลเป็นวิธีการรักษามาตรฐาน และแนะนำให้ใช้ยาระบายกระตุ้นการบีบตัวเป็นการรักษาในลำดับต่อมา แต่ปัจจุบันประสิทธิภาพและความพึงพอใจของการรักษาดังกล่าวค่อนข้างจำกัด ผู้ป่วยที่มีอาการท้องผูกเรื้อรังถึง ร้อยละ 30-50 ที่ยังไม่พอใจในประสิทธิภาพของการรักษาเหล่านี้ ดังนั้นบทความนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมล่าสุดเกี่ยวกับประสิทธิภาพ ผลกระทบและความปลอดภัยของยา Elobixibat ซึ่งตัวยาระบายกลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์ตัวขับยั้งการขนส่งกรดน้ำดี ileal สำหรับการรักษาอาการท้องผูกเรื้อรัง

คำสำคัญ: ภาวะท้องผูกเรื้อรัง, ยาขับยั้งการขนส่งกรดน้ำดี

Elobixibat: a novel treatment for chronic constipation

Rachaneeporn chueansuwam*

Raweevan Witoon*

Abstract

Chronic idiopathic constipation (CIC) is a common functional bowel disorder. CIC affects about 14–20% of the world population, with a higher prevalence in females and elderly people. It has a significant impact on the quality of life and on the health care system. Particularly, in elderly patients with constipation, straining may increase blood pressure, and burden the heart, and blood vessels, which can lead to myocardial infarction, heart failure, and stroke. The diagnosis is based on symptoms, classified by the Rome IV criteria. Osmotic laxatives, particularly polyethylene glycol, are the first-line therapeutic approach. Stimulant laxatives are recommended as a second-line therapy. Unfortunately, these treatment options often exhibit limited efficacy. Approximately thirty to fifty percent of the patients with chronic constipation were not fully satisfied with the efficacy of these treatments, and there are gaps in satisfaction between physicians and patients regarding treatment. Therefore, this study reviewed the latest literature on the effect and safety of Elobixibat, an ileal bile acid transporter (apical sodium-dependent bile acid transporter) inhibitor for the treatment of chronic idiopathic constipation.

Keywords: Chronic constipation, Elobixibat ileal bile acid transporter, Inhibitor ileum bile acid transporter

*Faculty of medicine, Burapha university

Submission: 19 April 2023

Publication: 8 June 2023



บทนำ

ภาวะท้องผูกเรื้อรัง (Chronic constipation) เป็นปัญหาทางระบบทางเดินอาหารที่พบได้บ่อยที่สุด และพบได้บ่อยขึ้นทั่วโลก รวมทั้งในประเทศไทย โดยพบได้ถึง ร้อยละ 14-16⁽¹⁾ ในประชากรทั่วไป และพบมีอุบัติการณ์ที่สูงขึ้นในสตรี และผู้สูงอายุ โดยในผู้สูงอายุที่อายุมากกว่า 60 ปี พบภาวะท้องผูกเรื้อรังได้สูงถึง ร้อยละ 33.5⁽²⁾ โดยคำจำกัดความของภาวะท้องผูกเรื้อรังตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ Rome IV ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่อ้างอิงอาการของผู้ป่วย และต้องมีผลต่อการเป็นชีวิต รวมถึงต้องมีอาการมาเป็นระยะเวลาานพอที่จะถือว่ามีความเรื้อรัง โดยผู้ป่วยต้องมีอาการอย่างน้อย 2 ข้อจาก 6 ข้อ ดังต่อไปนี้

- (1) จำนวนครั้งของการถ่ายอุจจาระ น้อยกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์
- (2) มีอุจจาระเป็นก้อนแข็ง (Lumpy or hard Stools)
- (3) ต้องใช้แรงเบ่งอุจจาระมากกว่าปกติ (Straining)
- (4) มีความรู้สึกที่ขับถ่ายอุจจาระออกไม่หมด (Sensation of incomplete Evacuation)
- (5) มีความรู้สึกที่มีการอุดกั้นบริเวณทวารหนัก (Sensation of anorectal blockage)
- (6) มีการใช้นิ้วล้วงเข้าไปในทวารหนักเพื่อช่วยในการขับถ่าย (Manual maneuvers to facilitate defecation) และการมีอาการผิดปกติของการขับถ่ายอย่างน้อย 2 ใน 6 ข้อดังกล่าวข้างต้น มากกว่า ร้อยละ 25 ของการขับถ่ายอุจจาระในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา โดยเริ่มมีอาการผิดปกติมาเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน

ภาวะท้องผูกเรื้อรังมักจะสัมพันธ์กับการต้องใช้แรงในการเบ่งอุจจาระ การที่มีอุจจาระแข็ง มีอาการ

ท้องอืดแน่นท้อง มีความรู้สึกถ่ายไม่สุด และการต้องใช้นิ้วช่วยในการถ่ายอุจจาระ อาการดังกล่าวส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต และสร้างภาระทางเศรษฐกิจสังคมและสุขภาพตามมา⁽³⁾ จากการสำรวจในประชากร 557 คน เกี่ยวกับภาวะท้องผูกเรื้อรัง พบว่ามากถึง ร้อยละ 47 ที่ไม่พอใจต่อการรักษาอาการท้องผูกที่มีอยู่ในปัจจุบัน⁽⁴⁾ โดยการรักษาภาวะท้องผูกเรื้อรังในปัจจุบันนอกจากการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมแล้ว ยังมีผลิตภัณฑ์อาหารเสริมกากใย กลุ่มยาระบายต่าง ๆ ได้แก่ ยาระบายที่ทำให้อุจจาระนิ่ม (Stool softener) ยาระบายกลุ่มออสโมติก (Osmotic laxative) ยาระบายที่เพิ่มการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร (Prokinetics) ยาระบายที่เพิ่มสารคัดหลั่งในลำไส้ (Secretagogues) เป็นต้น โดยการรักษาดังกล่าวมีประสิทธิภาพที่หลากหลาย คาดเดาประสิทธิภาพได้ยาก⁽⁵⁾ การตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยแต่ละรายที่แตกต่างกันไป ดังนั้นภาวะท้องผูกเรื้อรังจึงยังเป็นปัญหาทางสุขภาพที่สำคัญ แม้ว่าจะไม่ทำให้ผู้ป่วยได้รับอันตรายถึงชีวิต แต่ก็มีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างมาก โดยเฉพาะในรายที่มีอาการรุนแรง ดังนั้นจึงมีความต้องการพัฒนาการรักษาให้มีประสิทธิภาพเพิ่มมากขึ้น โดย Elobixibat เป็นกลุ่มของยาระบายตัวแรกที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการขนส่งกรดน้ำดี (Bile acid) และได้รับการอนุมัติให้ใช้ทางการแพทย์ในประเทศญี่ปุ่นในปี 2018 เพื่อรักษาภาวะท้องผูกเรื้อรัง

การวินิจฉัย

ท้องผูกเรื้อรังแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ ท้องผูกเรื้อรังชนิดปฐมภูมิ และท้องผูกเรื้อรังชนิดทุติยภูมิ โดยท้องผูกเรื้อรังชนิดปฐมภูมิเป็นกลุ่มที่ไม่พบสาเหตุชัดเจน ส่วนท้องผูกเรื้อรังชนิดทุติยภูมิ เป็นกลุ่มที่มีสาเหตุจากโรคอื่น ๆ เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่ โรคมาร์กิน

สัน โรคเบาหวาน โรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ภาวะขาด ไทรอยด์ฮอร์โมน หรือจากยา เช่น ยาในกลุ่ม Opioids ยาในกลุ่ม Anti-cholinergic เป็นต้น ซึ่งสามารถประเมิน ได้จากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการส่งตรวจ ทางห้องปฏิบัติการ ในกลุ่มท้องผูกเรื้อรังชนิดปฐมภูมิ มีสาเหตุเกิดจากความผิดปกติของระบบประสาทและ กล้ามเนื้อของลำไส้ใหญ่ และหรือความผิดปกติของ การทำงานของส่วนลำไส้ตรงและทวารหนัก ซึ่งเมื่อ ได้รับการตรวจประเมินเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวของ ลำไส้ใหญ่ และการทำงานของลำไส้ตรงและทวารหนักแล้ว สามารถจำแนกออกได้เป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ มีการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ปกติ (Normal transit constipation) กลุ่มที่มีการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ช้า (Slow transit constipation) และกลุ่มที่มีปัญหาเกี่ยวกับ การเบ่งถ่ายอุจจาระ (Defecatory disorders) ซึ่งในทาง คลินิกมีคำแนะนำให้มีการตรวจประเมินเกี่ยวกับการ เคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ และการทำงานของลำไส้ ตรงและทวารหนักในกรณีผู้ป่วยยังไม่ตอบสนอง ดีพอต่อการรักษาด้วยยาระบาย

อาการ อาการแสดง และ การประเมินทางคลินิก

การซักประวัติผู้ป่วยที่มีอาการท้องผูก

การซักประวัติในผู้ป่วยท้องผูกควรมีการ สอบถามเกี่ยวกับลักษณะ หรือรูปแบบของการขับถ่าย อุจจาระที่เป็นมาก่อนเริ่มมีอาการท้องผูกเรื้อรัง ระยะเวลาที่มีการขับถ่ายอุจจาระเปลี่ยนแปลงไป ผล ของการขับถ่ายอุจจาระเปลี่ยนแปลงไปทำให้เกิดอาการ อย่างไรบ้าง เช่น ทำให้เกิดอาการปวดท้อง ท้องอืดด้วย หรือไม่ ลักษณะอุจจาระมีลักษณะความแข็งมากขึ้น ผู้ป่วยแต่ละรายที่มีอาการท้องผูกเรื้อรังอาจมีความ เข้าใจเกี่ยวกับลักษณะของการขับถ่ายอุจจาระที่ปกติ

แตกต่างกันไปตามความเชื่อ สภาพสังคม และ วัฒนธรรมได้ เช่น ผู้ป่วยบางรายอาจได้ข้อมูลว่าการไม่ ถ่ายอุจจาระทุกวันแปลว่าเป็นอาการของท้องผูกเรื้อรัง ดังนั้นเมื่อถ่ายอุจจาระวันเว้นวัน (คือถ่ายอุจจาระ ประมาณ 3 ครั้งต่อสัปดาห์) แต่ไม่ได้รับการดำเนินการดำเนิน ชีวิตก็อาจทำให้ผู้ป่วยรายนั้นเข้าใจว่ามีอาการท้องผูก เรื้อรังได้ เนื่องจากตามเกณฑ์การวินิจฉัยท้องผูกเรื้อรัง ใช้ความถี่ของการขับถ่ายอุจจาระ น้อยกว่า 3 ครั้งต่อ สัปดาห์ ในการกำหนดว่ามีอาการท้องผูก ดังนั้นผู้ป่วย ที่มาปรึกษาด้วยอาการถ่ายอุจจาระวันเว้นวัน และไม่มี อาการสัญญาณอันตราย และไม่มีอาการที่รบกวนการ ดำเนินชีวิตนั้น อาจไม่จำเป็นต้องรับการตรวจเพิ่มเติม หรือรับการรักษาโดยไม่จำเป็น ในทางคลินิกมีการนำ Bristol stool form scale มาใช้ในการจำแนกความแข็ง และความเหลวของอุจจาระของผู้ป่วย การใช้แผนภาพ ของ Bristol stool form scale ที่ห้องตรวจผู้ป่วยช่วยให้ ผู้ป่วยบรรยายถึงลักษณะอุจจาระได้แม่นยำขึ้น โดยในผู้ ที่มีอัตราการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ช้ากว่าปกติมักมี อุจจาระแข็ง แต่ในผู้ที่มีอัตราการเคลื่อนไหวของลำไส้ ใหญ่เร็วกว่าปกติมักมีอุจจาระเหลว ซึ่งโดยอุจจาระแข็ง ตามเกณฑ์ของ Rome IV ตรงกับ Bristol stool scale ระดับ 1 หรือ 2

ผู้ป่วยท้องผูกเรื้อรังมักมีอาการท้องอืด (Bloating) เป็นอาการร่วมได้บ่อย ซึ่งอาจเป็นผลมาจาก ทั้งปัญหาท้องผูกเรื้อรังเอง หรือจากอาหารหรือยาที่ รับประทาน โดยเฉพาะในกลุ่มที่เป็นเส้นใย (Fiber) และยาระบายที่ออกฤทธิ์เพิ่มปริมาณน้ำในลำไส้ใหญ่ (Osmotic laxatives) ในผู้ป่วยท้องผูกเรื้อรังบางราย โดยเฉพาะในกลุ่มเด็กหรือผู้สูงอายุอาจมาปรึกษาเรื่อง ท้องเสียได้ ซึ่งอาจเป็นผลจากยาระบายที่รับประทานอยู่ หรืออาจเป็นจากปัญหาท้องผูกเรื้อรังที่รุนแรง หรือเป็น

เวลานานจนเกิดภาวะอุจจาระแข็ง อัดแน่นในลำไส้ใหญ่ (Fecal impaction) จึงทำให้มีแต่ส่วนอุจจาระที่มีความเหลวหรือน้ำซึมออกมาได้จากการถ่ายอุจจาระ และอาจมีปัญหาอุจจาระเล็ดหรือกลั้นไม่อยู่ (Fecal soiling)

สิ่งสำคัญที่ควรสอบถามในผู้ป่วยท้องผูกเรื้อรังทุกราย คือมีลักษณะอาการที่เป็นสัญญาณเตือน (Warning signs) หรือ สัญญาณอันตรายหรือไม่ เพื่อที่จะได้ทำการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมในการแยกโรคที่เป็นอันตราย หรือมีการรักษาที่จำเพาะก่อน สัญญาณเตือนดังกล่าว ได้แก่ การถ่ายอุจจาระมีเลือดปน ถ่ายเป็นเลือด น้ำหนักลดโดยไม่ทราบสาเหตุ โลหิตจาง การมีประวัติของมะเร็งลำไส้ใหญ่ของสมาชิกในครอบครัว ประวัติของการมีกลุ่มอาการของติ่งเนื้อจำนวนมากในลำไส้ใหญ่ (Polyposis syndrome) ทั้งของผู้ป่วยเองและของสมาชิกในครอบครัว เป็นต้น

การตรวจร่างกายผู้ป่วยที่มีอาการท้องผูกเรื้อรัง

การตรวจร่างกายตามระบบต่าง ๆ โดยทั่วไปมีความสำคัญมากในการค้นหาสิ่งตรวจพบที่อาจเป็นสัญญาณเตือน หรือสัญญาณอันตรายที่นำไปสู่การตรวจเพิ่มเติมเพื่อแยกโรคที่มีการรักษาจำเพาะ เช่น ตรวจพบลักษณะของโลหิตจาง การมีต่อมน้ำเหลืองโต คลำได้ก้อนบริเวณช่องท้อง อาจเป็นสัญญาณของมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ การตรวจพบความผิดปกติทางระบบประสาทอาจนำไปสู่โรคทางระบบประสาท เช่น โรคพาร์กินสัน เป็นต้น การตรวจพบผิวหนังแห้ง อาการบวม มีการตอบสนองของปฏิกิริยาเอ็นกล้ามเนื้อ (Deep tendon reflex) ช้า อาจนำไปสู่การวินิจฉัยภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมนได้ การตรวจด้วยนิ้วมือทางทวารหนัก (Digital rectal examination) มีความสำคัญและทำให้ได้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์อย่างมากในการวินิจฉัย

และดูแลรักษาผู้ป่วยท้องผูกเรื้อรัง ซึ่งนอกจากการตรวจหาพยาธิสภาพที่สัมพันธ์กับอาการท้องผูก เช่น แผลปริทีชอบทวารหนัก (Anal fissure) ริดสีดวงทวารหนัก ภาวะอุจจาระแข็งอัดแน่นในลำไส้ตรง และมะเร็งบริเวณลำไส้ตรงและทวารหนักแล้วยังมีประโยชน์ในการตรวจพบความผิดปกติทางสรีรวิทยาการขับถ่าย คือการทำงานที่ไม่สอดคล้องประสานกันของกล้ามเนื้อลำไส้ตรง และกล้ามเนื้อของทวารหนักได้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยที่มีท้องผูกเรื้อรัง

กรณีที่ไม่ได้มีสัญญาณเตือน หรือสัญญาณอันตรายของโรค และไม่พบความผิดปกติอื่น ๆ จากตรวจร่างกายที่บ่งชี้ถึงสาเหตุทุติยภูมิของท้องผูกเรื้อรัง สามารถให้การวินิจฉัยโรคท้องผูกเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุได้โดยไม่ต้องส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (Complete blood count) อาจมีส่วนช่วยในการตรวจพบภาวะโลหิตจางได้ การตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่นั้นแนะนำให้ตรวจเฉพาะในรายที่มีสัญญาณเตือน หรือตรวจตามข้อบ่งชี้ของการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่

การตรวจพิเศษในผู้ป่วยที่มีท้องผูกเรื้อรัง

ในผู้ป่วยท้องผูกเรื้อรังที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมร่วมกับให้ยาระบาย แล้วมีคำแนะนำให้ตรวจพิเศษเกี่ยวกับการทำงานของลำไส้ใหญ่และหูรูดทวารหนัก ได้แก่ การตรวจวัดแรงดันของลำไส้ตรงและหูรูดทวารหนัก และ Balloon expulsion test และการตรวจภาพถ่ายรังสีการขับถ่ายอุจจาระ (Defecography) เป็นต้น

การรักษาภาวะท้องผูกเรื้อรัง

ในผู้ป่วยที่มีท้องผูกชนิดทุติยภูมิ แนวทางการรักษาที่มีความแตกต่างกันตามสาเหตุของท้องผูก สำหรับการรักษาผู้ป่วยท้องผูกชนิดปฐมภูมิประกอบด้วย การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อช่วยบรรเทา อาการท้องผูก และการรักษาโดยการให้ยา สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานไม่สอดคล้องกันของกล้ามเนื้อลำไส้ตรง และกล้ามเนื้อของทวารหนัก ควรได้รับการพิจารณาเข้ารับการรักษาด้วยวิธีการสนองตอบทางชีวภาพ

การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อช่วยบรรเทาอาการท้องผูก

ผู้ป่วยที่มีอาการท้องผูกควรได้รับคำแนะนำให้รับประทานอาหารที่มีกากใย คึมน้ำอย่างเพียงพอ ออกกำลังกาย และไม่ละเลยการขับถ่ายอุจจาระเมื่อเกิดความรู้อีกอยากขับถ่ายอุจจาระ เนื่องจากความรู้สึกลี้ภัยหายไปเองเพียงไม่กี่นาที และกลับมาเกิดขึ้นใหม่ได้ ต้องใช้เวลาอีกหลายชั่วโมง ซึ่งการละเลยการขับถ่ายอุจจาระบ่อย ๆ ทำให้ความรู้สึกลี้ภัยอยากขับถ่ายอุจจาระเกิดขึ้นน้อยลงจนทำให้อาการท้องผูกเป็นรุนแรงขึ้นได้ แต่การตอบสนองโดยการขับถ่ายอุจจาระ เมื่อเกิดความรู้อีกอยากขับถ่ายอุจจาระ ช่วยให้เกิดการสร้างสุขลักษณะของการขับถ่ายทำให้เกิดการขับถ่ายอุจจาระอย่างสม่ำเสมอทุกวันได้ ซึ่งความรู้สึกลี้ภัยอยากขับถ่ายอุจจาระมักเกิดขึ้นหลังจากตื่นนอน และหลังรับประทานอาหาร

การรักษาท้องผูกเรื้อรังโดยการให้ยา

เส้นใย (Fiber)

การให้เส้นใยชนิดที่ละลายน้ำ (Soluble fiber) เช่น Psyllium หรือ Ispaghula สามารถช่วยทำให้อาการดีขึ้นได้ แต่ไม่พบประโยชน์ชัดเจนจากการให้เส้นใยชนิดที่ไม่ละลายน้ำ (Insoluble fiber) ไรข้าวสาลี (Wheat

bran) และธัญพืช (Whole grain) เส้นใยเป็นสารที่มีความปลอดภัยสูง และอาจให้ประโยชน์อื่น ๆ ทางสุขภาพจึงได้รับการจัดให้เป็นตัวเลือกแรกในการรักษาอาการในผู้ป่วยท้องผูกเรื้อรังในเวชปฏิบัติ โดยทั่วไปแนะนำให้เส้นใยในการรักษาอาการท้องผูกโดยเริ่มให้ในขนาด 5 กรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง หลังจากนั้นให้ค่อย ๆ เพิ่มขนาดทุก ๆ 12 สัปดาห์ จนได้ปริมาณเส้นใย 10-15 กรัมต่อวัน การให้เส้นใยอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงคือ การเพิ่มลมในทางเดินอาหารในช่วงแรก ๆ ของการได้รับเส้นใย ทำให้เกิดอาการอึดแน่นท้อง แต่อาการดังกล่าวค่อย ๆ ลดลงได้หลังรับประทานไปหลาย ๆ สัปดาห์

ยาระบายที่มีฤทธิ์เพิ่มปริมาตรน้ำในลำไส้ใหญ่ (Osmotic laxatives)

ยาระบายที่มีฤทธิ์เพิ่มปริมาตรน้ำในลำไส้ใหญ่นั้น ได้แก่ ยาระบายที่มี Polyethylene glycol หรือ Magnesium citrate หรือ Sodium phosphate หรือคาร์โบไฮเดรตที่ไม่ถูกดูดซึมเป็นองค์ประกอบยาในกลุ่มนี้ ทำให้เกิดการดึงน้ำเข้าสู่โพรงลำไส้ ทำให้เกิดการนุ่มลงของอุจจาระ และกระตุ้นการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ ยาระบายในกลุ่มนี้ที่มีหลักฐานดีที่สุดในการใช้รักษาอาการท้องผูกเรื้อรังคือ ยาระบายที่มี PEG ส่วน Magnesium hydroxide และยาระบายที่มีส่วนประกอบของเกลือต่าง ๆ เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย แต่ควรระมัดระวังกับการใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องเนื่องจากมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแมกนีเซียมในเลือดสูงได้

ยาระบายที่มีฤทธิ์กระตุ้นลำไส้ (Stimulant laxatives)

ยาระบายที่มีฤทธิ์กระตุ้นลำไส้ ได้แก่ กลุ่มที่เป็นอนุพันธ์ของ Diphenylmethane (เช่น Bisacodyl

และ Sodium picosulfate) และกลุ่มที่เป็นอนุพันธ์ของ Anthraquinone เช่น Senna ยาในกลุ่มนี้มักถูกแนะนำให้ใช้ในกรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่มที่เป็นเส้นใย และยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์เพิ่มปริมาณน้ำในลำไส้ใหญ่ หรือใช้เป็นครั้งคราวในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ถ่ายอุจจาระเป็นเวลา 2-3 วัน ผลข้างเคียงที่พบบ่อยจากยาในกลุ่มนี้ได้แก่ อาการปวดท้องบิด และการเกิด Melanosis coli

ยารักษาอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์ในการรักษาท้องผูก

ในปัจจุบันมีการศึกษายากลุ่มใหม่ ๆ เพิ่มขึ้นที่มีฤทธิ์ในการรักษาอาการท้องผูก ได้แก่ 5HT₄receptor agonist (prucalopride), Chloride channel activator (เช่น Lubiprostone), Guanylate cyclase-C agonist (เช่น Linaclotide) และ Ileal bile acid transporter inhibitor (เช่น Elobixibat) เป็นต้น ซึ่งแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาระบายในกลุ่มที่มีฤทธิ์เพิ่มปริมาณน้ำในลำไส้ใหญ่ และหรือยาระบายที่มีฤทธิ์กระตุ้นลำไส้

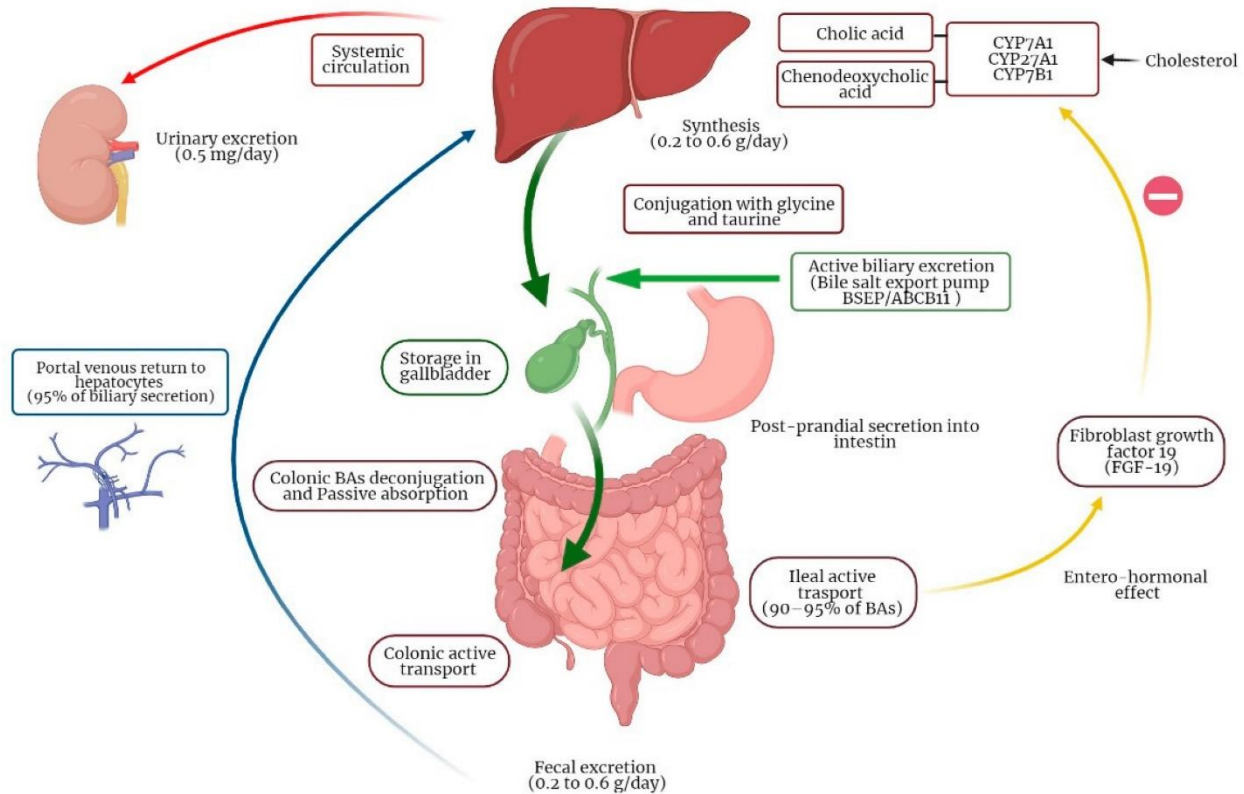
Enterohepatic circulation of bile acids

กรดน้ำดีเป็นโมเลกุล Amphipathic คือมีโครงสร้างโมเลกุลแบ่งออกได้เป็น 2 ส่วน คือ ส่วนที่ชอบน้ำ และส่วนที่ชอบไขมัน โดยกรดน้ำดีสังเคราะห์ขึ้นจากคอเลสเตอรอลในตับเรียกกรดน้ำดีเป็นกรดน้ำดีปฐมภูมิ (Primary bile acid) โดยกรดน้ำดีปฐมภูมิที่สำคัญในมนุษย์ คือ กรด Cholic (CA) และ กรด Chenodeoxycholic (CDCA) โดยกรดน้ำดีปฐมภูมิเหล่านี้จะทำปฏิกิริยา Conjugation กับกรดอะมิโน ไกลซีน หรือทอรีน เพื่อที่กรดน้ำดีจะถูกขนส่งจากเซลล์ตับไปยังท่อน้ำดี และถูกเก็บไว้ในถุงน้ำดีในที่สุด เมื่อรับประทานอาหารฮอร์โมน Cholecystokinin จะถูกปล่อยออกมาจาก I-cells ของลำไส้เล็กส่วนต้น

(Duodenum) ส่งผลให้เกิดการขับน้ำดีออกจากถุงน้ำดี กรดน้ำดีมีหน้าที่ในการช่วยเร่งการย่อยและดูดซึมไขมัน อาหาร ยา และวิตามินที่ละลายในไขมัน โดยกรดน้ำดีทำหน้าที่เป็น Emulsifying agent ช่วยลดแรงตึงผิวระหว่างน้ำกับน้ำมันให้น้อยลง ทำให้ไขมัน และวิตามิน A D E K เปลี่ยนจากอนุพันธ์ที่ไม่ละลายน้ำให้ละลายน้ำได้ทำให้เกิดการดูดซึมได้ โดยปกติแล้วหลังจากที่น้ำดีถูกขับเข้าไปในลำไส้เล็กส่วนต้นเพื่อเร่งการดูดซึมไขมันในลำไส้เล็ก กรดน้ำดีเหล่านี้จะถูกดูดซึมกลับที่ลำไส้เล็กส่วนปลาย (Ileum) ประมาณ ร้อยละ 90-95 โดยอาศัย Apical sodium-dependent bile acid transporter protein หรือเรียกว่า Ileum bile acid transporter (IBAT) โดยมียีนที่ควบคุมคือ SLC10A2 และกรดน้ำดีที่ถูกดูดซึมกลับจะถูกส่งไปยังตับผ่านทางเส้นเลือดดำพอร์ทัลเพื่อนำกลับมาใช้ใหม่ ส่วนกรดน้ำดีที่ไม่ถูกดูดซึมกลับจะผ่านลงต่อไปที่ลำไส้ใหญ่ และจะถูกทำปฏิกิริยา Deconjugated และ Dehydroxylate โดยแบคทีเรียในลำไส้ เปลี่ยนจากกรดน้ำดีปฐมภูมิ ไปเป็นกรดน้ำดีทุติยภูมิ ซึ่งส่วนใหญ่คือ Deoxycholic acid (DCA) (จาก CA) และ Lithocholic acid (LCA) (จาก CDCA) โดยมีจะมีการดูดซึมกลับกรดน้ำดีทุติยภูมิในลำไส้เล็กส่วนต้น (Jejunum) และลำไส้ใหญ่เพียงเล็กน้อย โดย DCA ถือเป็น Secretory-bile acid ในขณะที่ LCA ursodeoxycholic acid (UDCA) ถือเป็น Non-secretory bile acid ส่วนกรดน้ำดีที่เหลืออีก ร้อยละ 5-10 จะผ่านลงสู่ลำไส้ใหญ่ และจะขับออกทางอุจจาระต่อไป โดยตัว IBAT มีบทบาทสำคัญในการดูดซึมกรดน้ำดีจากลำไส้เล็ก หากมีการเปลี่ยนแปลงหรือยับยั้งการทำงานของ IBAT จะส่งผลให้ปริมาณกรดน้ำดีที่ไปยังลำไส้ใหญ่เพิ่มขึ้น⁽⁶⁾ ส่วนการสร้างกรดน้ำดีจะถูกควบคุมโดยฮอร์โมน

Cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) ในเซลล์ตับ
 ถ้ามีการควบคุมกลับของกรดน้ำดีที่เพียงพอจะยับยั้งการ
 ผลิตกรดน้ำดีที่ตับ ผ่านทาง Fibroblast growth factor-
 19 (FGF-19) ที่หลั่งจาก Farnesoid X receptor (FXR) ที่

อยู่ในเซลล์ของลำไส้เล็ก โดยถ้า FGF-19 เพิ่มขึ้น
 บ่งบอกถึงถ้าการควบคุมกรดน้ำดีจากลำไส้เล็กเพียงพอ
 ดังนั้นถ้า FGF-19 ที่เพิ่มขึ้นจะยับยั้งการสังเคราะห์กรด
 น้ำดีในตับ⁽⁶⁾ ดังแสดงใน รูปภาพที่ 1

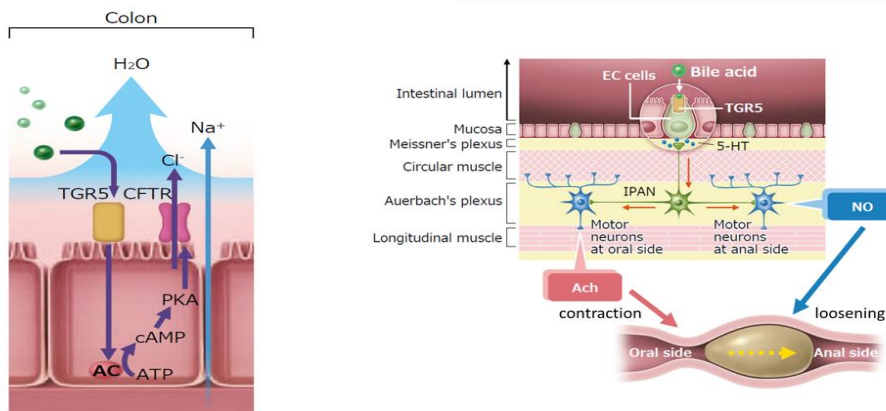


รูปภาพที่ 1 แสดงถึง bile acid synthesis ดัดแปลงจาก⁽⁷⁾

กรดน้ำดี

กรดน้ำดีเมื่ออยู่ที่ลำไส้ใหญ่จะทำหน้าที่เสมือน
 ยาระบายโดยธรรมชาติ โดยกรดน้ำดีจะมีผลเพิ่มการ
 หลั่งของสารน้ำเข้ามาในลำไส้ใหญ่ ผ่านทางการ
 กระตุ้นการทำงานของโปรตีน Takeda G protein-
 coupled receptor 5 (TGR-5) ที่ลำไส้ใหญ่ ส่งผลให้มี
 การหลั่งคลอไรด์ผ่านทาง Cystic fibrosis
 transmembrane conductance regulator CFTR ทำให้มี

การดึงน้ำ และ โซเดียมเข้ามาในลำไส้ใหญ่เพิ่มมากขึ้น
 ทำให้เพิ่มแรงดันออสโมติกในลำไส้ นอกจากนี้กรด
 น้ำดียังไปจับกับโปรตีน TGR-5 ที่ Enterochromaffin
 cell ของผนังลำไส้ ทำให้มีการหลั่งของสารสื่อประสาท
 เซโรโทนิน (Serotonin) ออกฤทธิ์กระตุ้นเซลล์ประสาท
 ในผนังลำไส้ทำให้เพิ่มการบีบตัวของลำไส้ด้วย จากผล
 ดังกล่าวทำให้เกิดการขับถ่ายเพิ่มมากขึ้น ดังแสดงใน
 รูปภาพที่ 2



รูปภาพที่ 2 แสดงกลไกการทำงานของกรดน้ำดีที่ลำไส้ใหญ่ คัดแปลงจาก⁽⁸⁾

มีการศึกษาถึงบทบาทของกรดน้ำดีกับการเพิ่มการขับถ่าย จากการศึกษาของ Shin A และคณะพบว่ากลุ่มประชากรที่มีภาวะท้องผูกเรื้อรัง มีระดับของกรดน้ำดี DCA และ CDCA ในอุจจาระจะต่ำกว่ากลุ่มประชากรที่ขับถ่ายปกติ⁽⁹⁾ ในทางกลับกันในกลุ่มประชากรที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนที่มีอาการถ่ายเหลวเด่น (Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: IBS-D) พบว่ามีการดูดซึมกลับกรดน้ำดีบกพร่องถึง ร้อยละ 36^(10, 11) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี IBS ที่มีอาการท้องผูก (IBS-C) พบว่ามีการขับออกของกรดน้ำดีรวมในอุจจาระลดลงที่ 48 ชั่วโมงโดยมีความสัมพันธ์โดยตรงอย่างมีนัยสำคัญระหว่างปริมาณกรดน้ำดีในอุจจาระ และค่า 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one (C4) ในเลือดที่ลดลง ซึ่งระดับของ C4 เป็นเครื่องหมายบ่งถึงการสังเคราะห์กรดน้ำดี⁽¹²⁾

นอกจากนี้ในการศึกษา Randomized, Double-blind, Placebo-controlled แสดงให้เห็นว่า เมื่อให้กรดน้ำดี CDCA ในกลุ่มอาสาสมัครที่แข็งแรง และสตรีที่เป็นโรคลำไส้แปรปรวนที่มีอาการท้องผูกเด่น Constipation-predominant irritable bowel syndrome IBS-C พบว่ามีการบีบตัวของลำไส้ใหญ่ที่เพิ่มขึ้น และ

เพิ่มความถี่ในการอุจจาระ อุจจาระนุ่มขึ้น อย่างมีนัยสำคัญ^(13, 14) จากการศึกษาทางเภสัชวิทยาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่ากรดน้ำดีในสามารถเร่งการบีบตัวของลำไส้ใหญ่ และสามารถนำมาใช้บรรเทาอาการท้องผูกได้

กลไกการออกฤทธิ์ของยา elobixibat

Elobixibat ออกฤทธิ์โดยยับยั้งที่ IBAT ทำให้ปิดกั้นการขนส่งกรดน้ำดีไปยัง Enterocytes ของลำไส้เล็กส่วนปลายอิลีียม โดย IBAT เป็นตัวขนส่งที่สำคัญในการควบคุมการดูดซึมกรดน้ำดีกลับที่ลำไส้เล็กอิลีียม และสมดุลของน้ำดีในร่างกาย (Enterohepatic circulation) ดังนั้นหากมีการยับยั้งที่ IBAT จะส่งผลทำให้ปริมาณกรดน้ำดีที่เดินทางไปถึงลำไส้ใหญ่เพิ่มมากขึ้น⁽¹⁵⁾ โดยกรดน้ำดีเหล่านี้จะไปกระตุ้นการทำงานของโปรตีน Takeda G protein-coupled receptor 5 (TGR-5) ที่ลำไส้ใหญ่ ส่งผลเพิ่มการหลั่งสารน้ำ และเกลือแร่ในลำไส้ใหญ่ซึ่งไปกระตุ้นการบีบตัวของลำไส้แบบ High-amplitude propagated contractions^(16, 17) ทำให้มีการขับถ่ายเพิ่มขึ้นได้ และจากการที่มีปริมาณกรดน้ำดี

ที่ดูดซึมกลับได้ลดลง ทำให้ต้องสร้างกรดน้ำดีมาทดแทน

โดย Elobixibat เป็นอนุพันธ์ของ 1,5-benzothiazepine ที่สังเคราะห์ขึ้นโดยมีเจ็ดวงแหวนเฮเทอโรไซคลิก ที่ติดกับวงแหวนเบนซีน (สูตร C₃₆H₄₅N₃O₇S₂) โดยมีน้ำหนัก 695.9 กรัม./โมล และมี Acid dissociation constant (pKa) ที่ 4⁽¹⁸⁾ ซึ่งการที่มีน้ำหนักโมเลกุลเยอะทำให้ยาออกฤทธิ์เฉพาะที่ลำไส้ใหญ่มีการดูดซึมน้อย ทำให้การมีปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์กับยาตัวอื่นน้อยมาก

เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)

Elobixibat มีความจำเพาะในการจับกับ IBAT โดยมีความจำเพาะในการจับกับ IBAT มากกว่า 450 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับเปปไทด์ Co-trans porting peptide (NTCP) ของตับมนุษย์ และมากกว่า 1,000 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับ Neutral amino-acid transporter⁽¹⁹⁾

หลังจากรับประทานยา ยาจะยังอยู่ในทางเดินอาหารโดยมีการดูดซึมน้อยมาก ทำให้พบระดับของยาในพลาสมาต่ำ เมื่อศึกษา Systemic bioavailability ในขนาดยาระหว่าง 0.1-10 มก./วัน พบว่าความเข้มข้นของยาสูงสุด คือ 0.76 nmol/L นอกจากนี้ Elobixibat มีความสามารถในการจับกับโปรตีนสูง มากกว่า ร้อยละ 99.5% และ ค่าครึ่งชีวิตของยาอยู่ที่ น้อยกว่า 4 ชั่วโมง ไม่พบสารเมแทบอลิต์ (Metabolites) ในพลาสมาหรือปัสสาวะ แม้ว่ายา Elobixibat จะยับยั้ง CYP2C9 และ CYP3A แต่เนื่องจากการดูดซึมน้อยทำให้มีปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ระหว่างยา (Drug interaction) ต่ำมาก

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

การยับยั้ง IBAT จะส่งผล Downregulation nuclear receptor FXR ของเซลล์ลำไส้เล็ก (Enterocyte) มีผลให้ลดการหลั่ง FGF-19 นำไปสู่การสังเคราะห์กรดน้ำดีจากตับเพิ่มขึ้น และปริมาณการสังเคราะห์กรดน้ำดีที่เพิ่มขึ้น สามารถประเมินได้จากระดับ C4 ของพลาสมาที่สูงขึ้น และพบว่า ระดับของ C4 มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น เมื่อเพิ่มขนาดของ Elobixibat โดยเพิ่มขึ้นถึง 3 เท่าในขนาดของ Elobixibat 10 มก. (P=0.04)^(20, 21)

จากการศึกษาก่อนหน้านี้แสดงให้เห็นว่าการลดลงของคอเลสเตอรอล และไขมันเลว Low-density lipoprotein: LDL (P=0.031 และ P=0.054 ตามลำดับ) ด้วย การรักษาด้วย Elobixibat⁽²⁰⁾ แต่ไม่ส่งผลต่อ ไขมันดี High density lipoprotein: HDL⁽²²⁾ จากผลดังกล่าว การใช้ยา Elobixibat ในผู้ป่วยที่มีอาการท้องผูกเรื้อรัง จะช่วยลดระดับคอเลสเตอรอลได้ด้วย

ในการศึกษาแบบ Randomized double-blind, Placebo-controlled⁽²³⁾ พบว่า Elobixibat ขนาด 15 มก. และ 30 มก. ทำให้ Colonic transit time ที่ 48 ชั่วโมงเร็วขึ้น (P=0.002 และ P<0.001 ตามลำดับ) อย่างมีนัยสำคัญ และอีกการศึกษาที่เปรียบเทียบ Elobixibat ขนาด 20 มก. กับยาหลอก พบว่า Elobixibat ขนาด 20 มก. สามารถเร่ง Colonic transit time ที่ 24 ชั่วโมง (P=0.04) ดังนั้น Simren และคณะ สรุปว่ากรดน้ำดีช่วยเร่ง Colonic transit time จะเห็นได้ชัดเจนในลำไส้ใหญ่ฝั่งซ้าย⁽²⁰⁾

ผลทางระบบเมตาบอลิซึมของ elobixibat

จากการศึกษาทางคลินิกก่อนหน้านี้นับพบทางของ Elobixibat ในผู้ป่วยที่มีภาวะท้องผูกเรื้อรังต่อระดับของไขมันคอเลสเตอรอลรวม LDL และ HDL

พบว่ามีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของคอเลสเตอรอลรวม และ คอเลสเตอรอล LDL โดยแปรผกผันตามขนาดยาที่เพิ่มขึ้น และไม่มีผลต่อ HDL^(20, 23-25)

มีการศึกษาที่จำเพาะเจาะจงมากขึ้นถึงผลของ Elobixibat ต่อเมแทบอลิซึมของไขมัน เป็นการศึกษาแบบ Single-center randomized parallel-group double-blind placebo-controlled ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติจำนวน 36 ราย ที่รับการรักษาเป็นเวลา 28 วัน โดยเป้าหมายหลักคือการลดคอเลสเตอรอลชนิดเลว LDL พบว่า Elobixibat ที่ขนาด 5 มก. สามารถลดคอเลสเตอรอล LDL ได้ร้อยละ 7.4% และ ลดอัตราส่วนของ LDL ต่อ HDL ได้ร้อยละ 18⁽²⁶⁾ ผลดังกล่าวนี้มีความสำคัญต่อการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด (CVD) ต่อไป⁽²⁷⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่น่าสนใจ รายงานว่าอาการท้องผูกเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจดังที่แสดงในการศึกษาของสตรีวัยหมดระดูที่มีอาการท้องผูกรุนแรง ซึ่งมีความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจเพิ่มขึ้นประมาณ ร้อยละ 25%⁽²⁸⁾ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มี CVD พบมีการขับถ่ายของกรดน้ำดี (BA) ในอุจจาระลดลงเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ CVD⁽²⁹⁾ ข้อสังเกตเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่า Elobixibat อาจเป็นประโยชน์ในสตรีที่มีอาการท้องผูกที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อ CVD⁽²⁶⁾ นอกจากนี้ Elobixibat มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นการสังเคราะห์และการหลั่งของ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) จากเซลล์แอล (L-cell) ซึ่งน่าจะเกิดจากการเพิ่มขึ้นของกรดน้ำดีของลำไส้ ซึ่งจะไปกระตุ้นตัวรับ (Takeda G-protein coupled receptor 5) TGR5 บนเซลล์แอล (L-cell) ในลำไส้ส่งผลให้เพิ่มความไวของอินซูลินโดยระดับ GLP-1 จะเพิ่มขึ้นตามขนาดของยาที่เพิ่มขึ้น ทำให้การควบคุมน้ำตาลดีขึ้นด้วยโดยมีการติดตามหลังการรักษาไปนานถึง 3 เดือน⁽²⁶⁾ นอกจากนี้

และการที่มี GLP-1 เพิ่มขึ้นสามารถอธิบาย ถึงผลของ Elobixibat ที่ลด Delayed gastric emptying ซึ่งตรงกันข้ามกับการเร่ง Colonic transit ที่ลำไส้ใหญ่ของ Elobixibat⁽²³⁾

การวิจัยทางคลินิก

Phase 1b trials เป็นการศึกษาเพื่อดูประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา การศึกษาในผู้ป่วย 30 รายที่มีอาการท้องผูกเรื้อรังที่ได้รับ Elobixibat แบบสุ่มขนาด 0.1, 0.3, 1, 3 หรือ 10 มก. พบว่ามีการดูดซึมในพลาสมา น้อยมากอยู่ในระดับพิโคโมลาร์ (Picomolar) และยาจะถูกกำจัดออกจากพลาสมาใน 24 ชั่วโมง และไม่พบรายงานเหตุไม่พึงประสงค์จากยา หรืออาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง โดยปริมาณ Elobixibat ที่สูงขึ้นจะเร่ง Colonic transit time ดังนั้นจากการศึกษาจึงสรุปได้ว่า Elobixibat มีประสิทธิภาพในการเพิ่มจำนวนการถ่ายอุจจาระโดยไม่ใช้ยาระบาย (Spontaneous bowel movements: SBM) และทำให้ลักษณะของอุจจาระอ่อนนุ่มขึ้น (Improve stool consistency) ซึ่งมีผลต่อการพึงพอใจของผู้ป่วยที่มีอาการท้องผูก นอกจากนี้ยังพบระดับ C4 เพิ่มขึ้นถึง 3 เท่า ลดระดับของ FGF-19 และ ลดระดับของคอเลสเตอรอลรวม และ LDL เช่นกัน⁽²⁰⁾

Phase 2 trials ในการศึกษาระยะที่ 2a ของประชากรเพศหญิง 36 ราย ที่มีอาการท้องผูกเรื้อรัง (Functional constipation) ที่ถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอก ยา Elobixibat 15 และ 20 มก. รับประทานวันละครั้ง เป็นเวลา 14 วันติดต่อกัน พบว่า Elobixibat สามารถเร่ง Colonic transit time อย่างมีนัยสำคัญ โดยวัดจากการถ่ายภาพรังสี (Scintigraphy) ที่ 24 ชั่วโมงใน Elobixibat ขนาด 20 มก. (P=0.04) หรือ ที่ 48 ชั่วโมงด้วย

Elobixibat ทั้งขนาด 15 และ 20 มก. ($P=0.002$ และ <0.001 ตามลำดับ) เมื่อเทียบกับยาหลอก แต่อย่างไรก็ตามในแง่ Colonic transit time ที่ 24 ชั่วโมง สำหรับ Elobixibat ขนาด 15 มก. ผลยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ ($P=0.18$) นอกจากนี้ Elobixibat ยังมีประสิทธิภาพในการทำให้ลักษณะของอุจจาระอ่อนนุ่มขึ้น เพิ่มความสม่ำเสมอในการขับถ่ายอุจจาระ (Constipation rating) ความถี่ในการถ่าย ลดการเบ่ง เพิ่มระดับ C4 (15 มก., $P=0.05$; 20 มก., $P<0.01$) โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของคอเลสเตอรอลรวม และ LDL⁽²⁴⁾

ในการศึกษาในระยะที่ 2b เป็นการศึกษาแบบพหุสถาบัน (Multicenter Study) ในผู้ป่วยอเมริกา จำนวน 190 ราย ที่มีอาการท้องผูกเรื้อรังโดยไม่ทราบสาเหตุ จะได้รับการสุ่มให้เป็นกลุ่มที่ได้รับ Elobixibat 5, 10, 15 มก. หรือยาหลอกนาน 8 สัปดาห์ พบว่า Elobixibat เพิ่มค่าเฉลี่ยของ SBM อย่างมีนัยสำคัญ โดยที่หนึ่งสัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับขนาด 5 มก. มีค่าเฉลี่ยของ SBM อยู่ที่ 2.5 ครั้งต่อสัปดาห์ (95% CI, 1.5-3.5) ในกลุ่มที่ได้รับขนาด 10 มก. อยู่ที่ 4.0 ครั้งต่อสัปดาห์ (95% CI, 2.9-5.0, $P<0.002$) และด้วยขนาด 15 มก. คือ 5.4 ครั้งต่อสัปดาห์ (95% CI 4.4-6.4, $P<0.001$)⁽²¹⁾ นอกจากนี้ Elobixibat ยังลดระยะเวลาในการเกิด SBM และ Complete SBM อย่างมีนัยสำคัญทั้งในขนาดยาที่ 10 และ 15 มก. เมื่อเทียบกับยาหลอก และยังช่วยให้ลักษณะอุจจาระนุ่มขึ้น ความถี่ในการขับถ่ายอุจจาระดีขึ้นเช่นกัน Elobixibat ยังช่วยลดการเบ่งอุจจาระ และอาการอึดแน่นท้องได้เช่นกัน ($P<0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ระดับของ C4 เพิ่มมากขึ้น และระดับของคอเลสเตอรอล LDL ลดลง เช่นในการศึกษาก่อนหน้า ส่วนผลข้างเคียงของยาที่พบ มีแค่อาการปวดท้องเล็กน้อยและท้องเสีย เป็นอาการที่พบบ่อยที่สุดโดย

อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่พบในกลุ่ม Elobixibat 15 มก.

ส่วนการศึกษาระยะ 2b ในประเทศญี่ปุ่น เพื่อศึกษาถึงผลของอาหารต่อฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ Elobixibat ในกลุ่มประชากรจำนวน 60 คน โดยผู้ป่วยจะได้รับ Elobixibat ถูกสุ่มแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับขนาด 2.5, 5, 10, 15 และ 20 มก. หรือยาหลอก โดยกลุ่มประชากรในการศึกษาจะได้รับยาก่อนอาหารในวันแรก หรือรับประทานยาหลังอาหารในวันที่ 8 โดยผลการศึกษาพบว่า การรับประทานยาพร้อมอาหารจะลดการดูดซึมได้ถึง ร้อยละ 80% เมื่อเปรียบเทียบกับรับประทานยาตอนท้องว่าง ดังนั้นผลจากการศึกษาแนะนำให้รับประทานยาก่อนอาหารเช้าจะดีที่สุด⁽²²⁾ และในการศึกษาเดียวกันได้เปรียบเทียบการให้ยา Elobixibat และยาหลอกนาน 2 สัปดาห์ พบว่าขนาดของยาที่สูงขึ้นจะเพิ่มจำนวนของ SBM และทำให้เกิด First SBM ภายใน 24 ชั่วโมงได้สำเร็จ ในทุกกลุ่มเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยระดับของ C4 ที่สูง จะสัมพันธ์กับจำนวน SBM ที่สูง นอกจากนี้ในกลุ่มที่ได้รับ Elobixibat ทำให้ความอ่อนนุ่มของอุจจาระมากขึ้น ระดับความรุนแรงของอาการท้องผูกลดลง ความรู้สึกเหมือนถ่ายไม่สุดดีขึ้น (Sense of incomplete evacuation) การเบ่งถ่ายลดลง และลดอาการอึดแน่นท้องได้ ในแง่ผลทางเมตาบอลิซึม พบว่าระดับคอเลสเตอรอล ระดับ LDL ลดลง ส่วนระดับ C4 พบว่าเพิ่มขึ้น และผลข้างเคียงของยา พบว่าเกิดน้อยมาก ดังเช่นการศึกษาก่อนหน้า

ในอีกการศึกษาที่ศึกษาในระยะ 2b โดยเป็นการศึกษาแบบ Multicenter double-blind placebo-controlled ในประเทศญี่ปุ่น ในกลุ่มประชากร 163 ราย ที่ได้รับ Elobixibat ขนาด 5, 10, 15 มก. หรือยาหลอก

วันละครั้ง เป็นเวลานาน 2 สัปดาห์ โดยวัตถุประสงค์หลักของการศึกษาคือการเปลี่ยนแปลงของ SBM ในหนึ่งสัปดาห์ พบว่า Elobixibat สามารถเพิ่มความถี่ของ SBM ในกลุ่มที่ได้รับขนาด 10 และ 15 มก., 5.7 ± 4.2 [SD] ($P=0.005$) และ 5.6 ± 2.9 ($P=0.0001$) ครั้งต่อสัปดาห์ ตามลำดับ เปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก⁽²⁴⁾ นอกจากนี้ยังมีเพิ่มความถี่ SBM และ Complete SBM ที่ 24 ชั่วโมงแรก และ 48 ชั่วโมง ในแง่ Bristol Stool Form Scale คือความอ่อนนุ่มของอุจจาระดีขึ้นด้วย ส่วนระดับความรุนแรงของอาการท้องผูกเรื้อรังดีขึ้นทั้งในกลุ่มที่รับขนาด 10 และ 15 มก. ($P=0.024$ และ $P=0.0018$ ตามลำดับ) จากการศึกษาในแง่ผลข้างเคียงของยาพบน้อย โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือปวดท้อง และท้องเสียซึ่งส่วนใหญ่ไม่รุนแรง ดังเช่นในการศึกษาก่อนหน้าเช่นกัน

Phase 3 Trials Nakajima และคณะ ได้ทำการศึกษาในระยะที่ 3 เพื่อการรับรองการใช้ยาในผู้ป่วยของประเทศญี่ปุ่นในผู้ป่วยที่มีอาการท้องผูกเรื้อรัง โดยเป็นการศึกษาเพื่อตรวจสอบประสิทธิภาพของยา Elobixibat และความปลอดภัยและผลข้างเคียงของการใช้ยาในระยะยาว 52 สัปดาห์

ในแง่ของประสิทธิภาพของยาโดยศึกษาที่ 2 สัปดาห์ พบว่าเพิ่ม SBM ($P<0.0001$ ทั้งสองสัปดาห์) และเพิ่ม Complete SBM ($P<0.0003$ ทั้งสองสัปดาห์) เมื่อเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ยังเพิ่มสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี SBM ครั้งแรกและ Complete SBM ($P<0.0001$) ใน 24 ชั่วโมง ระยะเวลาเฉลี่ยจนเกิด SBM ครั้งแรกสั้นลง ($P=0.0001$) ความรุนแรงของอาการท้องผูก และ Bristol Stool Form Scale ดีขึ้น ($P<0.0001$)⁽²⁵⁾

ในแง่ของความปลอดภัยและผลข้างเคียงของการใช้ยาในระยะยาว 52 สัปดาห์ จากประชากรในการศึกษา 340 ราย แบบ Open-label ในประเทศญี่ปุ่น โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาสามารถปรับขนาดยาอยู่ที่ปริมาณ 5 หรือ 15 มก. หรือคงอยู่ที่ขนาด 10 มก. หลังจาก 1 สัปดาห์ของการใช้ยา โดยพิจารณาจากประสิทธิภาพผลข้างเคียง ผลการศึกษาพบว่า Elobixibat มีความปลอดภัย โดยรายงานอาการไม่พึงประสงค์คือ มีอาการปวดท้อง ร้อยละ 24 ท้องเสีย ร้อยละ 15 คะแนนคุณภาพชีวิตเพิ่มขึ้น ตลอดการศึกษา 52 สัปดาห์⁽²⁵⁾

Phase 4 trials Nakajima และคณะ ได้ทำการศึกษา 3 การศึกษาในระยะที่ 4 โดยการศึกษาแรกเป็น Post-hoc analysis ของข้อมูลจากการศึกษาในระยะที่ 3 ที่ประเมินประสิทธิภาพ ปลอดภัย และผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตในระยะยาวในกลุ่มย่อยต่าง ๆ อิงตาม เพศ อายุ (≥ 65 และ <65 ปี) เข้าเกณฑ์ หรือไม่เข้าเกณฑ์ ของ Rome 3 ของ IBS-C และความรุนแรงของอาการท้องผูกเรื้อรัง พบว่าประสิทธิภาพของยาลดลงในกลุ่มที่มีความรุนแรงของอาการท้องผูกเรื้อรัง แต่ประสิทธิภาพใกล้เคียงกันโดยไม่คำนึงถึงอาการของ IBS-C อายุหรือเพศ โดยจำนวนของ Number needed to treat ของ SBM และ Complete SBM โดยรวมของการศึกษาอยู่ที่ 2.9 และ 2.9 ตามลำดับ ในกลุ่มที่มีความรุนแรงของอาการท้องผูกเรื้อรัง Number needed to treat ของ SBM และ Complete SBM อยู่ที่ 3.6 และ 3.1 ตามลำดับ⁽³⁰⁾ จากข้อมูลข้างต้นชี้ให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการรักษาทั้งหมดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการท้องผูกเรื้อรัง แม้ว่าประสิทธิภาพอาจลดลงบ้างสำหรับกลุ่มย่อยที่มีอาการท้องผูกที่รุนแรง ในทำนองเดียวกันในการศึกษา Open-label นาน 52 สัปดาห์

พบว่าค่าเฉลี่ยรายสัปดาห์ของการเกิด SBM และ Complete SBM เพิ่มขึ้นทั้งในกลุ่มย่อยที่มีความรุนแรงของอาการท้องผูกที่แตกต่างกัน

เพื่อประเมินผลของ Elobixibat 10 มก./วัน นาน 2 สัปดาห์ ในด้านปริมาณของกรดน้ำดีในอุจจาระ และ ส่วนประกอบของแบคทีเรียในลำไส้ (Gut bacteria) ในประชากรวัยผู้ใหญ่ในประเทศญี่ปุ่นที่มีอาการท้องผูกเรื้อรัง ทำการศึกษาโดย Misawa และคณะ โดยเป็นการศึกษาแบบ Prospective, single-center ในประชากร 30 คน ทำการเก็บตัวอย่างอุจจาระที่วันแรก ก่อนรับประทานยา และ หลังจากให้ยา Elobixibat เป็นเวลา 2 สัปดาห์ โดยนำอุจจาระมาตรวจวัดโปรไฟล์กรดน้ำดีโดยใช้ Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) พบว่าความเข้มข้นของกรดน้ำดีโดยรวม และกรดน้ำดีทุติยภูมิเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในอุจจาระหลังจากได้รับ Elobixibat และยังเพิ่มกรดดีออกซีโคลิก (Deoxycholic acid) และ Glycine conjugated secretory bile acids GCDCA และ GDCA อย่างมีนัยสำคัญ (P=0.036, P=0.04 และ P=0.007 ตามลำดับ)⁽¹⁵⁾ การวิเคราะห์จุลินทรีย์ในลำไส้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญในไมโครไบโอมของลำไส้หลังได้รับ Elobixibat

จากการศึกษาของ Kosuke และคณะ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ Double blind placebo control randomized control trial โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษามีภาวะท้องผูกเรื้อรังจากเกณฑ์ของ Rome IV จำนวน 100 คน โดยสุ่มเป็นกลุ่มที่ได้ยา Elobixibat 50 คน และได้ยาหลอก 50 คน ติดตามการศึกษาไปนาน 12 อาทิตย์

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

ในผู้สูงอายุจะมีปัญหาการขับถ่าย เนื่องจากการบีบตัวของลำไส้ใหญ่ช้าลง ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อหน้าท้องลดลง การบริโภคน้ำและอาหารที่มีกากใยลดลง กิจกรรมทางกายลดลง (Physical activity) และการบริโภคยาหลายชนิด (Polypharmacy)⁽³¹⁾ ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตที่แย่ลงเนื่องจากทำให้มีอาการอัดแน่นท้อง ปวดท้อง ต้องใช้แรงเบ่ง และมีความรู้สึกเหมือนถ่ายไม่สุด และมีข้อมูลจากการศึกษาพบว่าผู้ที่ต้องเบ่งถ่ายในผู้สูงอายุจะเพิ่มความดันโลหิต ส่งผลต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้น⁽³²⁾

การศึกษาของ Tomei และคณะ ในกลุ่มประชากรที่มีอาการท้องผูกเรื้อรังตามเกณฑ์ Rome IV จำนวน 140 คน โดย 69 ราย มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี พบว่าการใช้ Elobixibat 10 มก. นาน 2 สัปดาห์ สามารถเพิ่ม SBM จาก 2.86 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็น 5.82 ครั้งต่อสัปดาห์ (p<0.001) ในกลุ่มประชากรที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี นอกจากนี้ยังเพิ่มอัตราการเกิด SBM ถึงร้อยละ 69.4 และช่วยให้อุจจาระอ่อนนุ่มขึ้นด้วยถึง ร้อยละ 56.1⁽³³⁾ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Abe และคณะ พบว่า Elobixibat ช่วยลดอาการร่วมของท้องผูกเรื้อรังได้ โดยประเมินจาก Constipation Scoring System (CSS) score และ Bristol stool form scale (BSFS) โดย CSS score ดีขึ้นจาก 11.7±4.5 ที่ตั้งต้นลดมาเป็น 9.3±5.2 ที่สองสัปดาห์ ส่วน BSFS จาก 2.5±1.8 เพิ่มขึ้น 3.4±1.7⁽³⁴⁾ และในการศึกษาของ Nakajiima และคณะ จากกลุ่มประชากร 3,000 คน โดย 531 คน มีอายุมากกว่า 75 ปี พบว่าอาการไม่พึงประสงค์จากยาอยู่ที่ ร้อยละ 3.58 ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มประชากรทั้งหมด ในแง่ SBM สามารถเพิ่ม SBM จาก 2.9 ครั้งต่อสัปดาห์

เป็น 5.0 และ 5.3 ครั้งต่อสัปดาห์ ที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 ตามลำดับ ส่วน BSFS เพิ่มขึ้นจาก 2.3 เป็น 3.7 และ 3.9 ที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 ตามลำดับเช่นกัน⁽³⁵⁾

ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจะมีปัญหาการขับถ่าย เนื่องจากการจำกัดการบริโภคน้ำและอาหารที่มีกากใย มีกิจกรรมทางกายลดลง มียาหลายอย่างที่ใช้รักษาภาวะไตวายเรื้อรังส่งผลให้เกิดภาวะท้องผูกเรื้อรัง และข้อจำกัดในการใช้ยาระบายบางกลุ่มเนื่องจากอาจเกิดผลข้างเคียงมากขึ้นได้ ซึ่งการมีภาวะท้องผูกเรื้อรังในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง จะส่งผลการดำเนินโรคที่แย่ลงของโรคไต การเกิดโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดและหัวใจที่เพิ่มมากขึ้นถึง ร้อยละ 11 เพิ่มการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ร้อยละ 19 และส่งผลต่ออัตราการตายที่เพิ่มสูงขึ้นตามมา⁽³⁶⁾

การศึกษาของ Kamei และคณะพบว่า Elobixibat สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตที่ 4 สัปดาห์ สามารถเพิ่ม SBM จาก 2.6 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็น 4.1 ครั้งต่อสัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญ และเพิ่ม BSFS จาก 1.9 เป็น 3.6 อย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่มีผลต่อระดับของโซเดียม โปตัสเซียม แคลเซียม และ ฟอสเฟต แต่อย่างใดที่ 4 สัปดาห์ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Shono และคณะ ในกลุ่มประชากรไตวายเรื้อรังจำนวน 23 ราย พบว่า Elobixibat สามารถเพิ่ม SBM จาก 2.0 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็น 4.9 ครั้งต่อสัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญ และเพิ่ม BSFS จาก 2.2 เป็น 4.2 อย่างมีนัยสำคัญที่ 12 สัปดาห์ โดยไม่มีผลต่อระดับของ โซเดียม โปตัสเซียม แคลเซียม นอกจากนี้ยังพบว่ามีการลดลงของ Interdialytic weight gain คือจาก $5.68 \pm 0.82\%$ ลดลงเหลือ $4.54 \pm 1.34\%$ ที่ 12 สัปดาห์⁽³⁷⁾ และในการศึกษาของ Matsuyama และคณะ ในกลุ่มประชากรไตวายเรื้อรังจำนวน 42 ราย พบว่า Elobixibat เพิ่มจำนวนครั้งของการถ่ายจาก 0.5 ± 0.4 ครั้งต่อวัน ไปเป็น 1.1 ± 0.6 ครั้งต่อ

วันอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) โดยไม่ขึ้นกับระดับความรุนแรงของภาวะไตวายเรื้อรัง หรือการที่มีการใช้ยาระบายกลุ่มอื่นอยู่ก่อนหรือไม่ก็ตาม⁽³⁸⁾ จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นแสดงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Elobixibat ในผู้สูงอายุ และผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง แต่ยังคงต้องรอการศึกษาที่มีขนาดใหญ่กว่านี้และมีการติดตามการรักษาที่ยาวนานกว่านี้ต่อไปถึงผลในระยะยาว

อภิปรายและสรุปผล

อาการท้องผูกเรื้อรังเป็นปัญหาของระบบทางเดินอาหารเรื้อรังที่พบได้บ่อย การรักษาในปัจจุบันประกอบด้วย การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและการใช้ยา โดยในรายที่มีอาการน้อยไม่รบกวนคุณภาพชีวิตอาจพิจารณาให้ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเป็นหลัก ในรายที่อาการปานกลางก็มีผลต่อคุณภาพชีวิตจำเป็นต้องใช้ยาช่วยบรรเทาอาการร่วมด้วย ในรายที่รุนแรงไม่ตอบสนองต่อยาอาจพิจารณาเพิ่มยาระบายที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน หรืออาจพิจารณาใช้ยารักษาท้องผูกเรื้อรังกลุ่มใหม่ต่อไป แต่ในรายที่เป็นท้องผูกเรื้อรังชนิดทุติยภูมิคงต้องรักษาที่สาเหตุ ปัจจุบันยาที่ผ่านการรับรองสำหรับการรักษาอาการท้องผูกเรื้อรังมีกลไกการทำงานผ่านทาง เพิ่มสารคัดหลั่งหลังของลำไส้ชั้นใต้แก่ Osmotic laxatives และ Intestinal secretagogues ผ่านกลไกเพิ่มการบีบตัวของลำไส้ใหญ่ คือ 5HT₄ receptor agonists ส่วน Elobixibat เป็นยาตัวแรกที่ออกฤทธิ์ โดยเพิ่มกรดน้ำดีในลำไส้ใหญ่ โดยไปยับยั้งการลำเลียงกรดน้ำดีของ Ileal ทำให้การเร่งการขับเคลื่อนของลำไส้ใหญ่ (Colonic transit) โดยเพิ่มการบีบตัวของลำไส้ และกระตุ้นการหลั่งของสารน้ำและ

เกลือแร่อันเป็นผลมาจากการเพิ่มขึ้นของกรดน้ำดีในลำไส้

จากหลายการศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพ Elobixibat ไปในทางเดียวกันคือหลังจากใช้ยาไปนานหนึ่งสัปดาห์สามารถปรับความอ่อนนุ่มของอุจจาระ เพิ่มความถี่ของการถ่ายในกลุ่มประชากรต่าง ๆ ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นท้องผูกเรื้อรัง และคงประสิทธิภาพได้นานถึง 52 สัปดาห์ Elobixibat ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์เล็กน้อย โดยทั่วไปมักมีอาการปวดท้องและท้องเสีย อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Elobixibat ส่วนใหญ่อยู่ในประเทศญี่ปุ่น โดยเป็นการศึกษาแบบ Randomized controlled ที่สั้นอยู่ที่ 2 สัปดาห์ และติดตามต่อ 52 สัปดาห์ เพื่อศึกษาด้านความปลอดภัยในระยะยาว ดังนั้นยังคงต้องการข้อมูลการศึกษาที่ยาวนานกว่านี้ ในกลุ่มประชากรที่แตกต่างออกไป โดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มย่อยมีอาการท้องผูกเรื้อรัง และมีสังเคราะห์กรดน้ำดีลดลง ลดระดับของกรดน้ำดีปฐมภูมิ หรือ กรดน้ำดีทุติยภูมิอาจพิจารณาการรักษาอาการท้องผูกเรื้อรังด้วยยาที่ยับยั้งการขนส่งกรดน้ำดีเป็นหลัก ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Salari N, Ghasemianrad M, Ammari-Allahyari M, Rasoulpoor S, Shohaimi S, Mohammadi M. Global prevalence of constipation in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr.* 2023;Feb 24.
2. Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(9):1582-91; quiz 1581, 1592.
3. Simren M, Palsson OS, Whitehead WE. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(4):15.
4. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(5):599-608.
5. Luthra P, Camilleri M, Burr NE, Quigley EMM, Black CJ, Ford AC. Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(11):831-44.
6. Li T, Chiang JY. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. *Pharmacol Rev.* 2014;66(4):948-83.
7. Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, Falangone F, Montanari D, Capuani F, et al. Pathophysiology and Clinical Management of Bile Acid Diarrhea. *J Clin Med.* 2022;11(11):3102.
8. Ikeda N, Taniguchi S, Seki M. Pharmacological characteristics and clinical study results of ileal bile acid transporter inhibitor elobixibat (GOOFICE((R)) tablet 5 mg). *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2019;153(3):129-38.

9. Shin A, Camilleri M, Vijayvargiya P, Busciglio I, Burton D, Ryks M, et al. Bowel functions, fecal unconjugated primary and secondary bile acids, and colonic transit in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(10):1270-5.e1.
10. Camilleri M, Vijayvargiya P. The Role of Bile Acids in Chronic Diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(10):1596-603.
11. Camilleri M. Advances in understanding of bile acid diarrhea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8(1):49-61.
12. Vijayvargiya P, Busciglio I, Burton D, Donato L, Lueke A, Camilleri M. Bile Acid Deficiency in a Subgroup of Patients with Irritable Bowel Syndrome with Constipation Based on Biomarkers in Serum and Fecal Samples. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(4):522-7.
13. Odunsi-Shiyanbade ST, Camilleri M, McKinzie S, Burton D, Carlson P, Busciglio IA, et al. Effects of chenodeoxycholate and a bile acid sequestrant, colesevelam, on intestinal transit and bowel function. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(2):159-65.
14. Rao AS, Wong BS, Camilleri M, Odunsi-Shiyanbade ST, McKinzie S, Ryks M, et al. Chenodeoxycholate in females with irritable bowel syndrome-constipation: a pharmacodynamic and pharmacogenetic analysis. *Gastroenterology.* 2010;139(5):1549-58, 1558.e1.
15. Misawa N, Higurashi T, Takatsu T, Iwaki M, Kobayashi T, Yoshihara T, et al. The benefit of elobixibat in chronic constipation is associated with faecal deoxycholic acid but not effects of altered microbiota. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(5):821-8.
16. Alemi F, Poole DP, Chiu J, Schoonjans K, Cattaruzza F, Grider JR, et al. The receptor TGR5 mediates the prokinetic actions of intestinal bile acids and is required for normal defecation in mice. *Gastroenterology.* 2013;144(1):145-54.
17. Taniguchi S, Yano T, Imaizumi M, Manabe N. Elobixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor, induces giant migrating contractions during natural defecation in conscious dogs. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(12):e13448.
18. Chedid V, Vijayvargiya P, Camilleri M. Elobixibat for the treatment of constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(10):951-60.
19. Gillberg P, Dahlstrom M, Starke I, Ostlund-Lindqvist A. The IBAT inhibition by A3309 a potential mechanism for the treatment of constipation. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;138:S224.
20. Simren M, Bajor A, Gillberg PG, Rudling M, Abrahamsson H. Randomised clinical trial: The ileal bile acid transporter inhibitor A3309 vs. placebo in patients with chronic idiopathic constipation--a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(1):41-50.

21. Chey WD, Camilleri M, Chang L, Rikner L, Graffner H. A randomized placebo-controlled phase IIb trial of a3309, a bile acid transporter inhibitor, for chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(10):1803-12.
22. Kumagai Y, Amano H, Sasaki Y, Nakagawa C, Maeda M, Oikawa I, et al. Effect of single and multiple doses of elobixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor, on chronic constipation: A randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(10):2393-404.
23. Wong BS, Camilleri M, McKinzie S, Burton D, Graffner H, Zinsmeister AR. Effects of A3309, an ileal bile acid transporter inhibitor, on colonic transit and symptoms in females with functional constipation. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(12):2154-64.
24. Nakajima A, Seki M, Taniguchi S. Determining an optimal clinical dose of elobixibat, a novel inhibitor of the ileal bile acid transporter, in Japanese patients with chronic constipation: a phase II, multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *J Gastroenterol.* 2018;53(4):525-34.
25. Nakajima A, Seki M, Taniguchi S, Ohta A, Gillberg PG, Mattsson JP, et al. Safety and efficacy of elobixibat for chronic constipation: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial and an open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(8):537-47.
26. Rudling M, Camilleri M, Graffner H, Holst JJ, Rikner L. Specific inhibition of bile acid transport alters plasma lipids and GLP-1. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:75.
27. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA.* 2007;297(5):499-508.
28. Salmoirago-Blotcher E, Crawford S, Jackson E, Ockene J, Ockene I. Constipation and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *Am J Med.* 2011;124(8):714-23.
29. Charach G, Grosskopf I, Rabinovich A, Shochat M, Weintraub M, Rabinovich P. The association of bile acid excretion and atherosclerotic coronary artery disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011;4(2):95-101.
30. Nakajima A, Taniguchi S, Kurosu S, Gillberg PG, Mattsson JP, Camilleri M. Efficacy, long-term safety, and impact on quality of life of elobixibat in more severe constipation: Post hoc analyses of two phase 3 trials in Japan. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(5):e13571.
31. Kang SJ, Cho YS, Lee TH, Kim SE, Ryu HS, Kim JW, et al. Medical Management of Constipation in Elderly Patients: Systematic Review. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021;27(4):495-512.
32. Ishiyama Y, Hoshide S, Mizuno H, Kario K. Constipation-induced pressor effects as triggers for cardiovascular events. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(3):421-5.

33. Tomie A, Yoshida N, Kugai M, Hirose R, Dohi O, Inoue K, et al. The Efficacy and Safety of Elobixibat for the Elderly with Chronic Constipation: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Gastroenterol Res Pract*. 2020;2020:9656040.
34. Abe T, Kunimoto M, Hachiro Y, Ohara K, Inagaki M, Murakami M. Efficacy and Safety of Elobixibat in Elderly Patients with Chronic Constipation: A Single-center, Observational Study. *J Anus Rectum Colon*. 2020;4(3):122-7.
35. Nakajima A, Fujimaki M, Arai Y, Emori K. Safety and Efficacy of Elobixibat, an Ileal Bile Acid Transporter Inhibitor, in Elderly Patients With Chronic Idiopathic Constipation According to Administration Time: Interim Analysis of Post-marketing Surveillance. *J Neurogastroenterol Motil*. 2022;28(3):431-41.
36. Kamei D, Kamei Y, Nagano M, Mineshima M, Nitta K, Tsuchiya K. Elobixibat alleviates chronic constipation in hemodialysis patients: a questionnaire-based study. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):26.
37. Shono T, Hyakutake H. Efficacy and safety of elobixibat in hemodialysis patients with chronic constipation: a retrospective study. *Renal Replacement Therapy*. 2020;6(1):21.
38. Matsuyama M, Hirai K, Nonaka H, Ueda M, Morino J, Kaneko S, et al. Effects of Elobixibat on Constipation and Lipid Metabolism in Patients With Moderate to End-Stage Chronic Kidney Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8:780127.