



ราชวิทยาลัยแพทยเวชศาสตร์ฟื้นฟูแห่งประเทศไทย
ร่วมกับ เวอร์วาก ฟาร์มา จีเอ็มบีเอช แอนด์ โค เคจี
เสนอบันทึกการบรรยายพิเศษ เรื่อง

SIMPLE with Once Daily Oral B12 in various patient type



ดำเนินการบรรยายโดย

พญ.อุไรรัตน์ คีรีวัฒน์เวชกุล

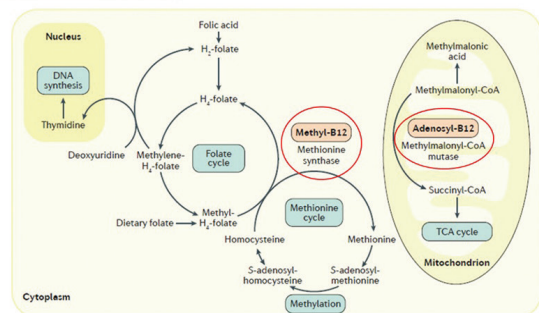
แพทย์ผู้ชำนาญการด้านเวชศาสตร์ฟื้นฟู โรงพยาบาลเมดพาร์ค

วิตามิน B12 เป็นวิตามินที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่และมีโครงสร้างซับซ้อน แต่เป็นวิตามินที่ละลายในน้ำได้ดี วิตามิน B12 เป็นหนึ่งในวิตามินที่ร่างกายไม่สามารถสร้างขึ้นได้เอง ร่างกายต้องได้รับจากภายนอกผ่านทางอาหารเป็นหลัก วิตามิน B12 มีบทบาทสำคัญในการช่วยกระบวนการเมตาบอลิซึมในระดับเซลล์ การขาดวิตามิน B12 จะส่งผลให้เกิดภาวะโลหิตจางจากการขาดวิตามิน B (Megaloblastic anemia) ซึ่งมีสาเหตุจากการที่ไขกระดูกไม่สามารถสร้าง DNA ได้ตามปกติ จึงส่งผลกระทบต่อกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง อาการหลักอื่น ๆ ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ภาวะบกพร่องหรือเสื่อมสภาพของเส้นประสาทในไขสันหลังและเส้นประสาทบริเวณด้านข้างไขสันหลัง (Subacute combine degeneration) เนื่องจากวิตามิน B12 มีบทบาทสำคัญในการสร้างเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท (myelin sheath) การขาดวิตามิน B12 จึงส่งผลต่อการสร้างเซลล์ประสาทที่ไม่สมบูรณ์ อาการทางระบบประสาท

ที่พบโดยทั่วไป เช่น อาการกล้ามเนื้อทำงานไม่สัมพันธ์กันขณะเคลื่อนไหว (ataxia) อาการปวดอักเสบของระบบประสาทรอบนอก (peripheral nervous system pain) อาการเหน็บชา เป็นต้น

การทำงานของวิตามิน B12

PHYSIOLOGY OF VITAMIN B12

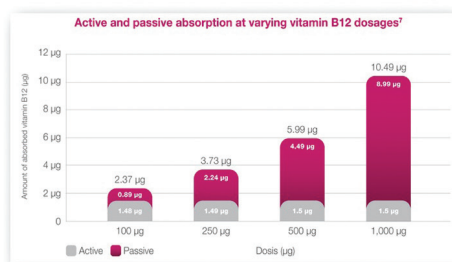


Green et al. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17040. doi: 10.1038/nrdp.2017.40
Scalabrino et al. J Neuropathol Exp Neurol 2011;70(12):1959. doi: 10.1007/978-1-4939-1824-9_061

วิตามิน B12 (Methyl-cobalamin) ทำหน้าที่เป็น co-factor สำคัญใน Methionine cycle ที่ Cytoplasm ในเซลล์ โดยทำงานร่วมกับ Methionine synthase เปลี่ยนแปลง Homocysteine ให้เป็น Methionine โดย Homocysteine นี้จะทำงานร่วมกับ Folate และ Folic acid ที่ Folate cycle ในกระบวนการสังเคราะห์ DNA ของเซลล์ ดังนั้น เมื่อขาดวิตามิน B12 จะทำให้กระบวนการสังเคราะห์ DNA มีปัญหา เมื่อไขกระดูกไม่สามารถสร้าง DNA ได้ตามปกติจึงส่งผลให้เกิดการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงลดลง เกิดภาวะโลหิตจางอันเนื่องมาจากการขาดวิตามิน B12 (Megaloblastic anemia) นอกจากนี้ วิตามิน B12 (รูป Adenosyl-cobalamin) ยังทำหน้าที่เป็น co-factor ของ Methylmalonyl-CoA mutase ที่ Mitochondria ในการสร้าง Succinyl-CoA ซึ่งมีบทบาทสำคัญใน Tricarboxylic acid cycle (TCA cycle) เพื่อสร้าง Fatty acid อันเป็นส่วนประกอบสำคัญของ Myelin sheath ในเซลล์ประสาทต่าง ๆ (รูปที่ 1) การขาดวิตามิน B12 จะทำให้กระบวนการสร้างเซลล์ประสาทไม่สมบูรณ์และนำไปสู่อาการปลายประสาทอักเสบ (Peripheral Neuropathy)

การดูดซึมวิตามิน B12

ACTIVE and PASSIVE ABSORPTION at VARYING B12 DOSAGES



AT HIGH ORAL DOSAGES OF VITAMIN B12, THERAPEUTICALLY RELEVANT PLASMA LEVELS CAN BE ACHIEVED BY THE AMPLIFIED PASSIVE ABSORPTION

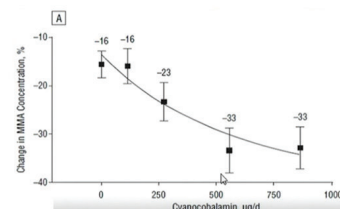
รูปที่ 2

การดูดซึมวิตามิน B12 เข้าสู่กระแสเลือดเกิดขึ้นในลำไส้เล็ก ผ่าน 2 กลไกหลัก ได้แก่ active absorption และ passive absorption (รูปที่ 2)

- Active absorption เป็นการดูดซึมวิตามิน B12 โดยอาศัยโปรตีนตัวพา หรือ intrinsic factor (IF) จับกับ Cubilin receptor ที่บริเวณลำไส้เล็กส่วนปลาย (ileum) ซึ่งกลไกนี้จะมีข้อจำกัดที่ปริมาณของวิตามิน B12 ที่สามารถเข้าสู่ร่างกายได้เพียง 1.5 ไมโครกรัมเท่านั้น แม้ว่าให้ยาในขนาดที่สูงขึ้นก็ตาม ทำให้ปริมาณวิตามิน B12 ไม่ถึง therapeutic level
- Passive absorption เป็นการดูดซึมวิตามิน B12 ที่ไม่ต้องอาศัย IF แต่ใช้วิธีการที่เรียกว่า concentration gradient นำพาผ่านเข้าสู่ร่างกายที่บริเวณ duodenum และ ileum โดยวิธีนี้ไม่ต้องอาศัย receptor แต่จะเกิดขึ้นได้เมื่อให้วิตามิน B12 ในปริมาณสูงเท่านั้น ดังนั้น passive absorption จะสามารถชดเชยปริมาณวิตามิน B12 ที่ร่างกายต้องการได้ดี

ขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยขาดวิตามิน B12 อยู่ที่ 647-1,032 µg/day จากงานศึกษาวิจัยพบว่า ขนาดยาดังกล่าวจะทำให้ระดับ methylmalonic acid (MMA) ลดลงจนเข้าสู่ภาวะปกติได้ (รูปที่ 3)

Optimize dose of vitamin B12 in practice at 1,000 µg daily



Blood Reviews 2007; 21:113-30. Eussen SJ, et al. Arch Intern Med 2005;165:1167-1172.

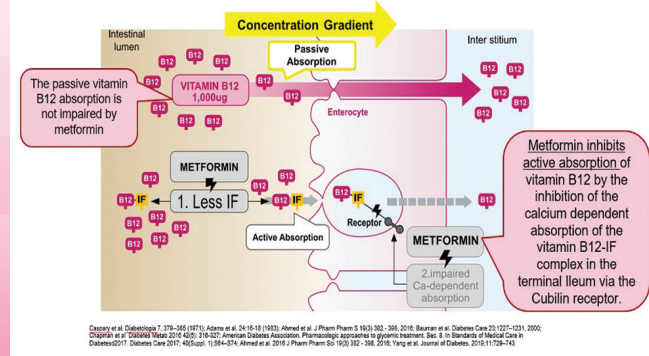
Daily treatment with 25 or 100 µg of cyanocobalamin lowered, but did not normalize MMA levels and that a daily dose of 1,000 µg of cyanocobalamin was required to normalize MMA concentration

รูปที่ 3

การขาดวิตามิน B12 ในประเทศไทย

ประชากรไทยกลุ่มหลักที่มีความเสี่ยงต่อการขาดวิตามิน B12 ได้แก่ ผู้ที่รับประทานมังสวิรัต ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยเบาหวานที่รับประทานยา Metformin ผู้ป่วยโรคกระเพาะที่รับประทานยาลดกรดในกลุ่ม PPIs กลุ่มคนไข้เบาหวานที่ใช้ Metformin ขนาด 1,000 mg ตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป จากข้อมูลงานวิจัยพบความเสี่ยงต่อการขาดวิตามิน B12 มากถึง 55% สาเหตุการขาดวิตามิน B12 ในผู้ป่วยเบาหวานที่รับประทานยา Metformin เนื่องจาก Metformin ไปรบกวนการดูดซึมของวิตามิน B12-IF ผ่าน Calcium dependent absorption ที่ Cubilin receptor ในลำไส้เล็กส่วนปลาย (ileum) ซึ่งเป็นการดูดซึมแบบ active absorption และนับเป็นช่องทางการดูดซึมที่สำคัญสำหรับการได้รับวิตามิน B12 ในแต่ละวัน จากการรับประทานอาหาร การรักษาค้นไขกลุ่มนี้จึงมุ่งเน้นเพิ่มการดูดซึมวิตามิน B12 ผ่านช่องทาง passive transport ให้มากขึ้น (รูปที่ 4) ทั้งนี้ American Diabetic Association (ADA) ได้ให้คำแนะนำสำหรับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ Metformin ควรรับประทานวิตามิน B12 วันละ 1,000 µg ร่วมด้วย

Vitamin B12 Deficiency - risk factor in METFORMIN intake



Chen et al. Diabetologia 7: 379-386 (1971); Adams et al. 24:15-18 (1981); Ahmed et al. J Pharm Pharm Sci 16(5):362-368, 2016; Bauman et al. Diabetes Care 23:1227-1231, 2000; Chappell et al. Diabetes Care 2016; 39:2:168-172; American Diabetes Association. Pharmacologic treatment of glycemic treatment. Sec. 1. In Standards of Medical Care in Diabetes-2017. Diabetes Care 2017; 40(Suppl. 1):S84-S204; Ahmed et al. 2016; J Pharm Pharm Sci 16(5):362-368, 2016; Yang et al. Journal of Diabetes. 2016;11:728-742

รูปที่ 4

ในกลุ่มคนใช้โรคกระเพาะที่ใช้อยาลดกรดกลุ่ม PPIs ตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป พบว่า ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการขาดวิตามิน B12 ถึง 65% เนื่องจากยา PPIs ลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร ทำให้วิตามิน B12 ถูกปลดปล่อยออกมาจากเนื้อสัตว์น้อยลง ส่งผลให้ Haptocorrin เข้าจับและพาไปยังลำไส้ส่วนต้นเพื่อจับกับ intrinsic factor (IF) ไม่ได้ อาการหลักในผู้ขาดวิตามิน B12 คือ โลหิตจาง อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย มือชา เท้าชา หลงลืม ซึมเศร้า นอนไม่หลับ

แนวทางการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีภาวะขาดวิตามิน B12

- Serum or plasma cobalamin levels เป็นการวัดจำนวนวิตามิน B12 ทั้งหมด (total B12) ในเลือด ซึ่งเป็นการนับรวมทั้งรูป active form และ in-active form จึงยังไม่มีความชัดเจนในการวินิจฉัย
- Holo-transcobalamin เป็นการวัดเฉพาะวิตามิน B12 ที่อยู่ในรูป active form ซึ่งมีอยู่ 20% ในร่างกาย และกระจายทำงานอยู่ในเซลล์ต่าง ๆ เป็นตัวชี้วัดที่มีความ sensitive สูง แต่มีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูงและไม่มีในประเทศไทย
- Methylmalonic acid (MMA) มีความ specific กับวิตามิน B12 แต่มีปัญหาในการวิเคราะห์ค่าในผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคไต มีค่าใช้จ่ายที่สูงและไม่มีในประเทศไทย
- Homocysteine เป็นการวัด Homocysteine ที่เพิ่มขึ้นซึ่งแปรผกผันกับระดับวิตามิน B12 แต่ยังมีปัญหาด้านความแม่นยำ เพราะการที่ Homocysteine มีระดับสูงขึ้น อาจมาจากการที่ Folate หรือวิตามิน B9 มีปัญหา

กรณีศึกษาที่ 1

ผู้ป่วยชาย ชาวอาหรับ อายุ 84 ปี มีประวัติเป็นโรคเบาหวาน ความดัน หัวใจเต้นผิดจังหวะ และบริจาคไต เป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์ ซึ่งได้รับการรักษาทั้ง chemotherapy และ radiation therapy ระยะ 5 ปี ซึ่งส่งผลข้างเคียงทำให้เกิดอาการปากเปื่อยที่ใบหน้า ด้านขวา หมอนรองกระดูกที่ 3 และ 4 แตกหลังผ่าตัด ยังคงมีอาการข้อเท้าชาตกระดก 3 (อาการไม่ดีขึ้นเนื่องจากเส้นประสาทเสียหายเรื้อรัง) ปัจจุบันได้รับยา Apixaban, Ramipril, Amlodipine, Rosuvastatin, esomeprazole

Test	Result	Result flag	Unit of measure	Reference range
Hematocrit	39.5	L	vol%	40.0 – 54.0
MCV	84.6	N	fL	80.0 – 96.0
Vitamin B12	199	L	pg/mL	211 – 911

เมื่อเจาะดูปริมาณความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงต่อปริมาตรของเลือดทั้งหมด (Hematocrit, HCT) พบว่า มีค่าอยู่ที่ 39.5 vol% (ค่าปกติอยู่ในช่วง 38.8 – 50) คนไข้ไม่แสดงอาการซีดใด ๆ เมื่อพิจารณาค่าเฉลี่ยปริมาตรเม็ดเลือดแดง (Mean corpuscular volume, MCV) อยู่ที่ 84.6 fL (ค่าปกติไม่เกิน 100) ซึ่งไม่แสดงว่าคนไข้มีปัญหาใด ๆ แต่เมื่อตรวจค่าวิตามิน B12 พบว่า อยู่ที่ 199 pg/mL ซึ่งเป็นค่าที่ต่ำมาก ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วยวิตามิน B12 ในปริมาณที่ไม่เพียงพอ

กรณีศึกษาที่ 2

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 82 ปี มีสุขภาพแข็งแรง สามารถออกกำลังกายเดินได้วันละ 5-10 กิโลเมตร ไม่มีประวัติใช้ยาประจำภายหลังเป็นโควิด ซึ่งไม่มีอาการปอดบวมอักเสบ (pneumonia) เนื่องจากร่างกายแข็งแรง รักษาตัวเองที่บ้าน หลังรักษาโควิดมีอาการไม่อยากอาหาร น้ำหนักลด 10 กิโลกรัม เหลือ 49 กิโลกรัม ไม่มีปัญหาเรื่องการกลืนลำบาก (dysphagia) อาการปวดเกร็งต่าง ๆ ในช่องท้อง (abdominal pain) และการเคลื่อนไหวในช่องท้องเป็นปกติ มีปัญหาเรื่องช่วงระยะเวลาอนที่เพิ่มขึ้น 10 ชั่วโมงต่อวัน จากภาวะที่การทำงานของสมองเสื่อมถอยลง (cognitive decline) มีปัญหาด้านความทรงจำและภาวะการเดินทรงตัวไม่ดี (mild gait ataxia)

Test	Result	Result flag	Unit of measure	Reference range
Hemoglobin	10.9	L	g/dL	13.0 – 18.0
Hematocrit	29.8	L	vol%	40.0 – 54.0
MCV	113.7	H	fL	80.0 – 96.0
Vitamin B12	132	L	pg/mL	211 – 911

เมื่อตรวจผลเลือด พบว่า ค่า Hemoglobin ลดลงอยู่ที่ 10.9 g/dL ความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงต่อปริมาตรของเลือดทั้งหมด (Hematocrit, HCT) อยู่ที่ 29.8 vol% ค่าเฉลี่ยปริมาตรเม็ดเลือดแดง (Mean corpuscular volume, MCV) อยู่ที่ 113.7 fL จากทั้ง 3 ค่า เป็นสัญญาณว่าผู้ป่วยมีปัญหาเรื่องการขาดวิตามิน B12 เมื่อตรวจปริมาณวิตามิน B12 พบว่า มีค่าอยู่ที่ 132 pg/mL การรักษาในระหว่างการรอผลตรวจเพิ่มเติมจึงทำการให้วิตามิน B12 เสริม และทำเวชศาสตร์ฟื้นฟูร่วม

การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะขาดวิตามิน B12 และการวินิจฉัยผลตอบรับของการรักษา

การรักษาแต่ดั้งเดิมก่อนองค์ความรู้ทางด้าน passive absorption จะเป็นที่แพร่หลาย จะเน้นการให้วิตามิน B12 ผ่านการฉีด Intramuscular โดยการนัดคนไข้เข้ามารับการฉีด ซึ่งในอาทิตย์แรกจะให้วันเว้นวันและลดความถี่ลงจนเหลือสัปดาห์ละ 1 วัน ในช่วงตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4-8 เป็นต้นไป และลดเหลือเดือนละครั้งตั้งแต่สัปดาห์ที่ 9 จนถึง 1 ปี (52 สัปดาห์)

ในปัจจุบัน Cyanocobalamin 1,000 µg ในรูปแบบรับประทานได้รับการบรรจุเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ (ก) และเป็นรูปแบบการให้ยาที่แนะนำแบบใหม่ ซึ่งมีความสะดวกมากขึ้นต่อคนไข้และด้านค่าใช้จ่ายที่ลดลง สำหรับขนาดยาในการรักษา คือ 1,000 µg/day ให้วันละครั้ง และมีงานศึกษาวิจัยทางคลินิกสนับสนุนด้านประสิทธิภาพในการรักษา โดยการให้ยาในรูปแบบรับประทานมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันกับการให้ยาในรูปแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และยังมีข้อดีในด้านความร่วมมือของคนไข้และความพึงพอใจที่สูงกว่า

สำหรับการวินิจฉัยผลตอบรับของการรักษาสามารถพิจารณาได้จากอัตราการสร้างเม็ดเลือดแดง (reticulocyte count) ซึ่งจะเพิ่มขึ้นในระยะเวลา 48 ชั่วโมง ค่าเฉลี่ยปริมาตรเม็ดเลือดแดง (Mean corpuscular volume, MCV) จะกลับสู่ปกติในระยะเวลา 2 เดือน ค่า Methylmalonic acid (MMA) จะดีขึ้นในระยะเวลา 1 สัปดาห์ อาการทางระบบประสาทจะค่อย ๆ เริ่มดีขึ้นในระยะเวลา 1 สัปดาห์ เช่นเดียวกัน สำหรับรายที่มีอาการมากอาจใช้ระยะเวลาประมาณ 6-12 สัปดาห์ในการฟื้นฟู

ความปลอดภัยจากการใช้วิตามิน B12 ในขนาดสูง

เนื่องจากวิตามิน B12 เป็นวิตามินที่ละลายน้ำได้ดี ดังนั้น ส่วนเกินจากที่ร่างกายต้องการจะขับออกทางปัสสาวะ อีกทั้งมีข้อมูลการศึกษาในระยะยาวถึง 9 ปี ยืนยันถึงความปลอดภัยของวิตามิน B12 ในขนาด 1,000 µg หรือมากกว่า พบว่ามีความปลอดภัยโดยไม่พบความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็ง โรคหัวใจและหลอดเลือดแต่อย่างใด (รูปที่ 5)

VITAMIN B12 : SAFETY

RESEARCH ARTICLE Open Access

Relationship between serum B12 concentrations and mortality: experience in NHANES

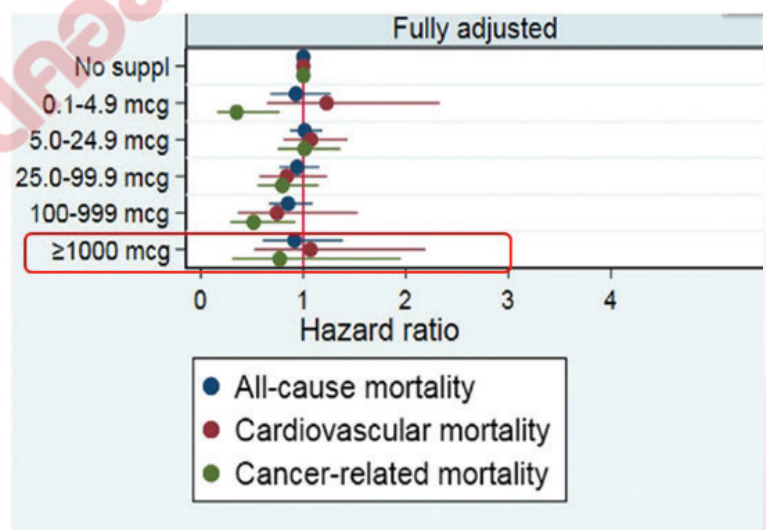
Bruce H. R. Wolffenbuttel^{1*}, M. Rebecca Heinen-Falkema², Ralph Green³ and Rijk O. B. Gans⁴

Method:
Real world study, Evaluation of the association of serum B12 concentrations as well as vitamin B12 supplement intake with **all-cause, cardiovascular, and cancer related mortality** in the NHANES cohort (n= 24,262), 109 months follow up.

Result:

- High intake of vitamin B12 in the form of supplements was **not associated with any adverse effect on mortality** and therefore can be regarded as safe.

Wolffenbuttel et al. BMC Medicine 2020; 18:307



รูปที่ 5