



วารสาร ไทยเภสัชกรรม

ปีที่ 1 ฉบับเดือนตุลาคม 2547 (หน้า 75-88)

บทความนี้เผยแพร่ทางเว็บไซต์ของสมาคมเภสัชศาสตร์ (on-line)



ยาใหม่ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง Rosuvastatin New Drug for Hyperlipidemia: Rosuvastatin

ภญ.ผศ.ดร.นลินี พูลทรัพย์¹

ภญ.ผศ.จันทนา บุรณะโอสถ²

ภาควิชาเภสัชกรรม¹ ภาควิชาเภสัชเคมี² คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0410-02

จำนวน 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2547

วันที่หมดอายุ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2549

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เพื่อเข้าใจถึงคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา พิษวิทยา อาการอันไม่พึงประสงค์ ข้อดีและข้อเสีย และการนำมาใช้ทางคลินิก ของยาใหม่สำหรับรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง

บทคัดย่อ

rosuvastatin เป็นยาสังเคราะห์ตัวใหม่ในกลุ่ม statins ออกฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase ได้ดีกว่า statin ตัวอื่นๆ ผลการศึกษาทางคลินิกพบว่า rosuvastatin สามารถลดระดับ low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) total cholesterol triglyceride และ apolipoprotein B และเพิ่มระดับ high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ในผู้ป่วย hypercholesterolemia โดยสามารถลดระดับ LDL-C ได้ดีกว่า statin ตัวอื่นๆ แต่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่คล้ายคลึงกัน

คำสำคัญ

rosuvastatin HMG-CoA reductase inhibitors ภาวะไขมันในเลือดสูง

เนื้อหา

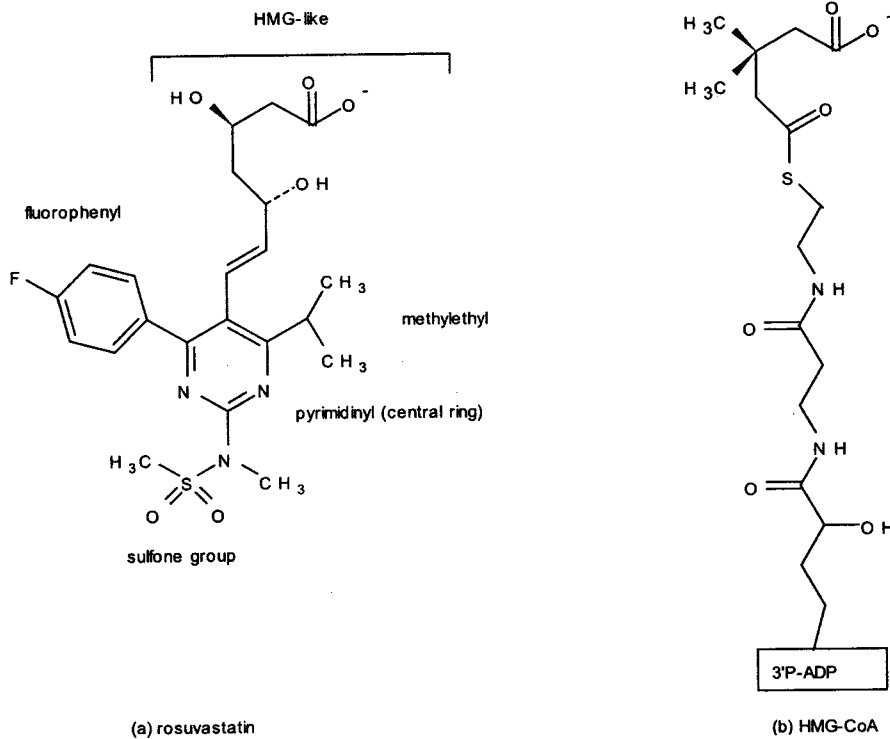
ภาวะไขมันในเลือดสูง (Hyperlipidemia) คือภาวะที่ร่างกายมีระดับคอเลสเตอรอล (cholesterol) ฟอสโฟลิปิด (phospholipid) หรือ ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) ในเลือดสูงกว่าปกติ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบหรืออุดตัน ภาวะไขมันในเลือดสูงสามารถรักษาด้วยการไม่ใช้ยาและการใช้ยา วิธีการไม่ใช้ยา เช่น การออกกำลังกาย การลดน้ำหนักกรณีที่มีน้ำหนักเกินมาตรฐาน การหลีกเลี่ยงการบริโภคไขมันอิ่มตัว และการบริโภคอาหารที่มีผลลดระดับ LDL

การรักษาด้วยการใช้ยา ในปัจจุบันยากกลุ่มที่นิยมใช้มากคือยากกลุ่ม 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase) inhibitors หรือ ยากลุ่ม statins ซึ่งมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ยารุ่นที่ 1 เป็นยาที่ได้จากเชื้อราและยาแก้อันตรายสูง เช่น lovastatin pravastatin และ simvastatin ยารุ่นที่ 2 เป็นยาสังเคราะห์ที่เป็น racemate ได้แก่ fluvastatin ยารุ่นที่ 3 เป็นยาสังเคราะห์ที่เป็น active enantiomer ได้แก่ atorvastatin cerivastatin แต่ปัจจุบัน cerivastatin ยุติการจำหน่ายแล้วเนื่องจากเกิด rhabdomyolysis ทำให้ถึงแก่ชีวิต และยาใหม่ล่าสุดคือ rosuvastatin¹

บทความนี้กล่าวถึง rosuvastatin ในแง่คุณสมบัติทางเคมี เภสัชวิทยา เภสัชจลนศาสตร์ ข้อดีและข้อเสีย และผลการศึกษาทางคลินิก

สูตรโครงสร้างทางเคมีและเภสัชวิทยา

กลไกหลักในการลดระดับ LDL-C ของ rosuvastatin และ statin อื่นๆ คือ การยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน HMG-CoA เป็น mevalonic acid ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล ระดับคอเลสเตอรอลที่ลดลงภายในเซลล์ทำให้ระดับเพิ่มการสร้าง LDL-C receptor ส่งผลให้มีการกำจัด LDL ออกจากกระแสเลือดมากขึ้น การยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase เป็นแบบย้อนกลับได้ (reversible) และขึ้นอยู่กับความแรง (potency) ของยาในการจับกับเอนไซม์^{2,3}



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ (a) rosuvastatin และ (b) HMG-CoA

rosuvastatin และ statin ตัวอื่นๆ มีโครงสร้างคล้ายกับ HMG-CoA (รูปที่ 1) แต่มีขนาดใหญ่กว่าและมีความไม่ชอบน้ำ (hydrophobicity) สูงกว่า statins ทุกตัวจับกับเอ็นไซม์ HMG-CoA reductase ด้วยส่วนโครงสร้างที่คล้ายกับ HMG (HMG-like moiety) ได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อน นอกจากนี้โครงสร้างส่วนที่แตกต่างจาก HMG-CoA ทำให้ statins จับกับ amino acid residue ของเอ็นไซม์ได้ดีกว่า HMG-CoA²

โครงสร้างที่แตกต่างกันของ statins ทำให้ความแรงของการจับกับ amino acid residue ตำแหน่งต่างๆ แตกต่างกัน และจากการศึกษาโครงสร้าง 3 มิติด้วยเทคนิค X-ray crystallography พบว่า rosuvastatin atorvastatin cerivastatin และ fluvastatin มีหมู่ fluorophenyl เกิดอันตรกิริยากับเอ็นไซม์ที่ Arg⁵⁹⁰ residue ได้เหมือนกัน แต่ rosuvastatin และ atorvastatin สามารถสร้างพันธะไฮโดรเจนกับ Ser⁵⁶⁵ residue ด้วยส่วนที่แตกต่างจาก statin ตัวอื่นคือหมู่ sulfone และหมู่ carbonyl oxygen atom ตามลำดับ นอกจากนี้หมู่ sulfone ของ rosuvastatin ยังเกิดอันตรกิริยากับเอ็นไซม์ที่ Arg⁵⁶⁸ residue ได้ ในขณะที่ atorvastatin ไม่สามารถจับกับ amino acid residue นี้ได้ rosuvastatin จึงจับกับเอ็นไซม์ได้ดีกว่า statin ตัวอื่นๆ² และจากการศึกษาเซลล์ตับของหนู พบว่า rosuvastatin มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลได้มากกว่า atorvastatin simvastatin cerivastatin fluvastatin และ pravastatin^{3,4}

เภสัชจลนศาสตร์⁵⁻⁸

rosuvastatin ถูกดูดซึมได้ค่อนข้างเร็วและมีค่าชีวประสิทธิผลประมาณ 20% การรับประทานยาครั้งเดียวในขนาด 20 มิลลิกรัม จะได้ระดับยาสูงสุดในเลือด 6.1 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ที่เวลา 5 ชั่วโมง ระดับยาสูงสุดในเลือดและพื้นที่ใต้กราฟระดับยาในเลือด-เวลา มีความสัมพันธ์แบบเส้นตรงกับขนาดยาในช่วง 5-80 มิลลิกรัม ไม่พบว่ามี การสะสมของยาที่ภาวะคงที่เมื่อให้ขนาด 5-80 มิลลิกรัม วันละครั้ง ติดต่อกันนาน 7 วัน อาหารมีผลลดอัตราการดูดซึมยาแต่ไม่มีผลต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึม ช่วงเวลาของการรับประทานยาไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา

88% ของ rosuvastatin จะจับกับโปรตีนในเลือด ยามีปริมาตรการกระจายที่ภาวะคงที่ 134 ลิตร การกำจัดยาโดยการเมแทบอลิซึมที่ตับเกิดขึ้นน้อยมากโดยผ่าน CYP2C9 และ CYP2C19 rosuvastatin ไม่ถูกเมแทบอลิซึมโดย CYP3A4 และ CYP2D6 จึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นได้น้อยกว่าเมื่อเทียบกับยา statin ตัวอื่นๆ 90% ของยาถูกกำจัดออกทางน้ำดีและขับออกทางอุจจาระ อีก 10% ขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงเป็นส่วนใหญ่

ค่าครึ่งชีวิตของยามีค่าประมาณ 20 ชั่วโมง และไม่ขึ้นกับขนาดของยา อายุและเพศไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา เภสัชจลนศาสตร์ของยาไม่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง ผลในการลดระดับ LDL-C จะลดลงในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องอย่างรุนแรง

การศึกษาทางคลินิก

ในการศึกษาแบบ randomised, controlled double-blind trial ซึ่งเปรียบเทียบ rosuvastatin 2 ขนาดคือ 5 และ 10 มิลลิกรัมกับ atorvastatin 10 มิลลิกรัม และยาหลอกในผู้ป่วย hypercholesterolemia ชนิด IIa และ IIb (fasting LDL-C \geq 160 และ $<$ 250 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ triglyceride \leq 400 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) ทั้งหมด 516 คน โดยมีการศึกษา 12 สัปดาห์ พบว่า เมื่อเทียบกับ atorvastatin rosuvastatin 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม ลดระดับ LDL-C (-40% และ -43% เทียบกับ -35% ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.01$ และ $p < 0.001$ ตามลำดับ) total cholesterol (-28% และ -30% เทียบกับ -25% ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$ และ $p < 0.01$ ตามลำดับ) และเพิ่มระดับ HDL-C ได้ดีกว่า (13% และ 12% เทียบกับ 8% ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.01$ และ $p < 0.05$ ตามลำดับ) ส่วนผลของ rosuvastatin และ atorvastatin ที่มีต่อระดับ triglyceride นั้นไม่แตกต่างกัน สัดส่วนของผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้

ตามเกณฑ์ของ ATP-III ในแต่ละกลุ่มเท่ากับ 84% 82% และ 72% ตามลำดับ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม โดยอาการที่พบบ่อยได้แก่ ท้องผูก ท้องอืด คลื่นไส้ และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ⁹

ในการศึกษาแบบ randomised, double-blind เพื่อเปรียบเทียบระหว่าง rosuvastatin และ atorvastatin ในผู้ป่วย heterozygous familial hypercholesterolemia (fasting LDL-C \geq 220 และ $<$ 500 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร และ triglyceride \leq 400 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร) โดยภายหลังจากการรักษาโดยการควบคุมอาหารมาแล้วเป็นเวลา 6 สัปดาห์ ผู้ป่วยจำนวน 623 คน ถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มให้ได้รับยา rosuvastatin วันละ 20 มิลลิกรัม หรือ atorvastatin วันละ 20 มิลลิกรัม หลังจากนั้นจะเพิ่มขนาดยาขึ้นเป็นสองเท่าทุก 6 สัปดาห์ โดยขนาดยาสุดท้ายที่ผู้ป่วยได้รับคือ 80 มิลลิกรัม ระยะเวลาการศึกษาทั้งหมด 18 สัปดาห์ พบว่า rosuvastatin ลดระดับ LDL-C (-57.9% เทียบกับ -50.4% ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.001$) total cholesterol (-46.4% เทียบกับ -42.1% ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.001$) และ apolipoprotein B (-50.2% เทียบกับ -44.4% ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.001$) และเพิ่มระดับ HDL-C (12.4% เทียบกับ 2.9% ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.001$) และ apolipoprotein A-I (5.9% เทียบกับ -2.3% ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.001$) ได้ดีกว่า atorvastatin การลดลงของระดับ triglyceride ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน¹⁰

ในอีกหนึ่งการศึกษาที่เปรียบเทียบ rosuvastatin และ atorvastatin เป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind trial ในผู้ป่วย hypercholesterolemia (fasting LDL-C \geq 160 และ $<$ 250 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร และ triglyceride \leq 400 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร) จำนวน 374 คน ผู้ป่วยได้รับยา rosuvastatin ($n = 209$) วันละ 5 10 20 40 หรือ 80 มิลลิกรัม หรือ atorvastatin ($n = 165$) วันละ 10 20 40 หรือ 80 มิลลิกรัม เป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า rosuvastatin ในขนาดวันละ 10-80 มิลลิกรัม ลดระดับ LDL-C ลง 45%-62% ส่วน atorvastatin ในขนาดเดียวกันนี้สามารถลดระดับ LDL-C 38%-54% และเมื่อเปรียบเทียบยาทั้งสองตัวที่ขนาดยาเดียวกัน พบว่า rosuvastatin ลดระดับ LDL-C ได้มากกว่า atorvastatin 8% ($p < 0.001$) ผลที่มีต่อระดับไขมันอื่นๆในเลือดก็เช่นเดียวกัน โดย rosuvastatin ขนาด 10-80 มิลลิกรัม ลดระดับ total cholesterol (-5%) non-HDL-C (-7%) และ Apo-B (-6%) ได้มากกว่า atorvastatin ($p < 0.001$) 90% ของระดับ LDL-C ที่ลดลงทั้งหมดเกิดขึ้นในสัปดาห์ที่ 2 ของการใช้ยา เฉพาะ rosuvastatin ในขนาดสูง (40 และ 80 มิลลิกรัม) เท่านั้นที่มีผลเพิ่มระดับ HDL-C ได้มากกว่า atorvastatin¹¹

จากการเปรียบเทียบระหว่าง rosuvastatin และ pravastatin หรือ simvastatin ในการศึกษาแบบ randomized, double-blind study ในผู้ป่วย hypercholesterolemia (fasting LDL-C \geq 160 และ $<$ 250 มิลลิกรัม/ เดซิลิตรและ triglyceride $<$ 400 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร) จำนวน 502 คน พบว่า ที่เวลา 12 สัปดาห์ rosuvastatin ในขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัม ลดระดับ LDL-C ได้มากกว่า pravastatin 20 มิลลิกรัม (-43% และ -49% ตามลำดับ เทียบกับ -28% ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.001$) และมากกว่า simvastatin 20 มิลลิกรัม (-37% ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.005$)¹² ผลที่ได้เป็นเช่นเดียวกันในการศึกษาแบบ randomised, open-label study ในผู้ป่วย hypercholesterolemia (fasting LDL-C \geq 160 และ $<$ 250 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร และ triglyceride $<$ 400 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร) จำนวน 2,431 คน ซึ่งได้รับยา rosuvastatin ขนาด 10 20 40 หรือ 80 มิลลิกรัม หรือ atorvastatin ขนาด 10 20 40 หรือ 80 มิลลิกรัม หรือ simvastatin ขนาด 10 20 40 หรือ 80 มิลลิกรัม หรือ pravastatin ขนาด 10 20 หรือ 40 มิลลิกรัม เป็นเวลา 6 สัปดาห์ โดยพบว่า rosuvastatin ในขนาดที่ศึกษาลดระดับ LDL-C ได้มากกว่า atorvastatin เฉลี่ย 8% ($p < 0.001$) มากกว่า pravastatin เฉลี่ย 26% ($p < 0.001$) และมากกว่า simvastatin 12% ($p < 0.001$) ผลที่มีต่อระดับไขมันอื่นๆ ในเลือดก็เช่นเดียวกัน โดย rosuvastatin ขนาด 10-80 มิลลิกรัม ลดระดับ total cholesterol ได้มากกว่า atorvastatin simvastatin และ pravastatin ($p < 0.001$) และลดระดับ triglyceride ได้ดีกว่า simvastatin และ pravastatin ($p < 0.001$)¹³

ในการศึกษาในระยะยาว (52 สัปดาห์) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind trial เปรียบเทียบผลของ rosuvastatin และ atorvastatin ในผู้ป่วย hypercholesterolemia (fasting LDL-C ≥ 160 และ < 250 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ triglyceride < 400 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) จำนวน 412 คน โดยใน 12 สัปดาห์แรกผู้ป่วยได้รับยา rosuvastatin วันละ 5 หรือ 10 มิลลิกรัม หรือ atorvastatin 10 มิลลิกรัม และขนาดยาที่ได้รับใน 40 สัปดาห์ต่อมาขึ้นกับระดับ LDL-C ของผู้ป่วยแต่ละคน โดยขนาดยาสูงสุดไม่เกินวันละ 80 มิลลิกรัม ที่เวลา 12 สัปดาห์ พบว่า rosuvastatin ทั้งสองขนาดลดระดับ LDL-C (-46% และ -50% เทียบกับ -39% ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.001$) total cholesterol (-32% และ -35% เทียบกับ -28% ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.001$) ได้มากกว่า atorvastatin ส่วนผลที่มีต่อระดับ HDL-C triglyceride และ Apo-AI นั้นไม่แตกต่างกันทั้งสามกลุ่ม สัดส่วนของผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์ของ ATP-III ในแต่ละกลุ่มเท่ากับ 84% 89% และ 71% ตามลำดับ ระดับ LDL-C ลดลงจากเดิมอย่างมากภายในเวลา 2 สัปดาห์หลังจากใช้ยา และที่เวลา 52 สัปดาห์ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ rosuvastatin มีระดับ LDL-C ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ atorvastatin (-47% และ -53% เทียบกับ -44% ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$ และ $p < 0.001$ ตามลำดับ) โดยขนาดยาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มได้รับในช่วง 40 สัปดาห์หลัง คือ rosuvastatin 9.3 มิลลิกรัม rosuvastatin 13.4 มิลลิกรัม และ atorvastatin 20.8 มิลลิกรัม ตามลำดับ อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อย ได้แก่ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดท้อง ท้องเสีย และคลื่นไส้¹⁴

ในผู้ป่วย hypertriglyceridemia (fasting triglyceride ≥ 300 และ < 800 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) 156 คน ที่ได้รับยา rosuvastatin ขนาด 5 10 20 40 หรือ 80 มิลลิกรัม หรือยาหลอก เป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า rosuvastatin ลดระดับ triglyceride ได้ 18%-40% ลดระดับ LDL-C ได้ 28%-45% และเพิ่มระดับ HDL-C ได้ 4%-18% ซึ่งผลที่ได้แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกขนาดของยา rosuvastatin ยกเว้นขนาดที่ต่ำที่สุด คือ 5 มิลลิกรัม ซึ่งผลที่ได้ไม่แตกต่างจากยาหลอก¹⁵

ผลการศึกษาทางคลินิกของ rosuvastatin แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาทางคลินิกของ rosuvastatin

| ผู้แต่ง (เอกสารอ้างอิง) | รูปแบบ การศึกษา | ผู้ป่วยที่ศึกษา | ขนาดยาที่ใช้ (มิลลิกรัม/วัน) | จำนวน ผู้ป่วยที่ศึกษา | ระยะเวลา การศึกษา | ผลการศึกษา |
|----------------------------|--------------------|--|---|--------------------------|----------------------|--|
| Davidson et al. [9] | DB-P | Hypercholesterolemia type IIa หรือ IIb | Rosuvastatin 5, 10 มิลลิกรัม atorvastatin 10 มิลลิกรัม หรือ ยากลอก | 519 | 12 สัปดาห์ | Rosuvastatin 5 และ 10 มิลลิกรัม ลดระดับ LDL-C total cholesterol และเพิ่มระดับ HDL-C ได้ดีกว่า atorvastatin ผลต่อระดับ triglyceride ไม่แตกต่างกัน |
| Stein et al. [10] | DB-P | Heterozygous familial hypercho esterolemia | Rosuvastatin 20 มิลลิกรัม หรือ atorvastatin 20 มิลลิกรัม ใน 6 สัปดาห์แรก หลังจากนั้นเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าทุก 6 สัปดาห์ | 623 | 18 สัปดาห์ | Rosuvastatin ลดระดับ LDL-C total cholesterol Apo-B และเพิ่มระดับ HDL-C และ Apo-AI ได้ดีกว่า atorvastatin ผลต่อระดับ triglyceride ไม่แตกต่างกัน |