

NEW DRUGS

DIACEREIN : A NEW CLASS OF ANTI-OSTEOARTHRITIC DRUGS

Nongluck Sookvanichsilp

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand.

ABSTRACT

Osteoarthritis, an articular cartilage degenerative disease, is the most common form of joint diseases. The overall disease prevalence increases with age. The pathophysiology of the cartilage degeneration is complex and multifactorial. Cytokines such as interleukins and tumor necrosis factors, inflammatory mediators such as prostaglandins and nitric oxide, and metalloproteinases greatly contribute to it. Pharmacologic therapy mainly includes simple analgesics and NSAIDs. New therapies which may prevent further joint progression are being developed. Diacerein is a slow-acting, symptom-modifying, anti-osteoarthritic drug. It inhibits the production and activity of cytokines, especially interleukin-1 which is the well-known inflammatory cytokine, and also stimulates the production of TGF- β . This drug is effective in relieving symptoms in osteoarthritis patients with a good gastric safety profile. It is given orally as 50 mg twice daily. Diacerein is entirely converted into rhein, the active metabolite, before reaching the systemic circulation. Both *in vitro* and *in vivo* studies suggest that this drug may have disease-modifying effects.

Key words : diacerein, osteoarthritis, cytokines

บทนำ

Diacerein เป็นยาใหม่ในกลุ่ม slow-acting, symptom-modifying, anti-osteoarthritic drug ที่นำมาใช้รักษาโรคข้อเสื่อม (osteoarthritis) และโรคอื่นที่เกี่ยวข้องกับการเสื่อมของข้อต่อกระดูก ช่วยทุเลาอาการในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างจากยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs) และอาจจัดยานี้เป็น disease-modifying drug ที่ช่วยชะลอหรือหยุดการรุดหน้าของโรคข้อเสื่อม

โรคข้อเสื่อม (Osteoarthritis)

โรคข้อเสื่อมหรือโรคข้อต่อเสื่อม (osteoarthritis หรือ degenerative joint disease หรือ degenerative arthritis) เป็นโรคที่เกี่ยวกับข้อที่พบได้บ่อยที่สุดและเป็นสาเหตุของความพิการได้มากในคนสูงอายุ พบโรคนี้ได้บ่อยขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น สาเหตุมีมากมายแต่ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตามโรคนี้มีความผิดปกติเกี่ยวกับเมตาบอลิซึมของข้อต่อ โดยมีการทำลายของกระดูกอ่อนมากกว่าการสร้าง อาการสำคัญที่เกิดขึ้นคือปวดข้อ การอักเสบเกิดได้เช่นกันแต่มีระดับความรุนแรงน้อยกว่าที่พบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) อย่างมาก การอักเสบเป็นผลตามมาจากการที่มีการทำลายกระดูกอ่อนแล้วก่อให้เกิดปัจจัยที่ไปกระตุ้นกระบวนการอักเสบขึ้นในน้ำไขข้อ (synovial fluid) พบว่าในข้อ

ที่เสื่อมจะมีการสร้าง cytokines และสารสื่อชนิดต่างๆ ที่เกี่ยวกับการอักเสบขึ้นมาเป็นปริมาณมาก^{1,2}

Cytokines และสารสื่อ (mediators) ที่เกี่ยวข้องในโรคข้อเสื่อม^{1,3-5}

กระดูกอ่อน (cartilage) เป็นเนื้อเยื่อที่ไม่มีเลือดไปเลี้ยง ประกอบด้วยเซลล์กระดูกอ่อน (chondrocytes) ฝังตัวอยู่ใน matrix (extracellular matrix) ที่ประกอบด้วยสารโมเลกุลใหญ่ที่สำคัญ 2 ชนิด คือ collagens และ proteoglycans เซลล์กระดูกอ่อนไม่ได้ยึดติดกันดังเช่นเซลล์อื่น การติดต่อระหว่างเซลล์จึงต้องอาศัย extracellular matrix การที่จะคงรูปร่างของกระดูกอ่อนจะต้องมีความสมดุลระหว่างกระบวนการสร้าง (anabolism) และกระบวนการทำลาย (catabolism) ของกระดูกอ่อน กระบวนการทั้งสองนี้ถูกควบคุมโดย growth factors ต่างๆ (เช่น insulin-like growth factor-1 หรือ IGF-1, transforming growth factor- β หรือ TGF- β) และ cytokines ซึ่ง growth factors เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างโดยมีฤทธิ์กระตุ้นการเจริญของเซลล์กระดูกอ่อน การสร้าง collagens และ proteoglycans ส่วน cytokines เกี่ยวข้องกับกระบวนการทำลายกระดูกอ่อน ในข้อที่เสื่อมมีการสร้าง cytokines และสารสื่อชนิดต่างๆ ที่เกี่ยวกับการอักเสบขึ้นเป็นปริมาณมาก เช่น interleukins ชนิดต่างๆ (IL-1, IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), prostaglandins, ไนตริกออกไซด์ และเอนไซม์พวก matrix metalloproteinases

(MMPs) เช่น collagenase, gelatinase และ stromelysin โดย cytokines ชนิด IL-1 (โดยเฉพาะ IL-1 β) และ TNF- α มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบและการทำลายกระดูกอ่อน เซลล์หลายชนิดที่พบรอบข้อสามารถสร้าง IL-1 β ได้ เช่น macrophages, เซลล์บุรอบข้อและเซลล์กระดูกอ่อน MMPs มีบทบาทในการย่อยทำลาย extracellular matrix แต่ฤทธิ์ของ MMPs ถูกยับยั้งได้ด้วย tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP) ที่สร้างโดยเซลล์กระดูกอ่อน ส่วนไนตริกออกไซด์จะยับยั้งการสร้าง proteoglycans และยังเกี่ยวข้องกับ apoptosis ของเซลล์กระดูกอ่อน เพิ่มฤทธิ์ MMP และลดการสร้าง IL-1 receptor antagonist และยังอาจชักนำให้เกิด arthritic lesions ได้ ปัจจัยต่างๆ ที่กล่าวมานี้มีบทบาทร่วมกันในการทำให้เกิดโรคข้อเสื่อม

ความสัมพันธ์ระหว่าง IL-1 β , MMPs และไนตริกออกไซด์^{1,6-8}

IL-1 β สร้างขึ้นในรูปที่ไม่มีฤทธิ์ (inactive precursor) ต้องอาศัยเอนไซม์ protease คือ IL-1 converting enzyme (ICE) หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า caspase-1 ช่วยให้อยู่ในรูปที่มีฤทธิ์ ซึ่งเอนไซม์ชนิดนี้ย่อย IL-18 ได้เช่นกัน ICE เป็น endopeptidase อยู่ภายในเซลล์ สร้างมาในรูป proenzyme และเกิด autoproteolysis ได้เป็น ICE ที่มีฤทธิ์ มีลักษณะเป็น heterodimer ประกอบด้วย 2 subunits (20 kDa และ 10 kDa) ที่มีความจำเป็นสำหรับการแสดงฤทธิ์ เอนไซม์นี้สร้างโดยเยื่อข้อ

และกระดูกอ่อนที่ข้อ พบเอนไซม์นี้มากขึ้นในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม หากยับยั้งเอนไซม์นี้ได้จะขัดขวางการสร้าง IL-1 β และ IL-18 ได้เช่นกัน จากการศึกษาทั้งในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลองพบว่า IL-1 β ออกฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง MMPs และ inducible nitric oxide synthase (iNOS) ทำให้เพิ่มการสร้างไนตริกออกไซด์ สิ่งเหล่านี้ทำให้มีการทำลายกระดูกอ่อน นอกจากนี้ IL-1 β ยังยับยั้งกระบวนการสร้างเซลล์กระดูกอ่อนด้วย

ยาที่ใช้รักษาโรคข้อเสื่อม^{2,9,10}

ในการรักษาโรคข้อเสื่อมนั้น ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากควรลดน้ำหนักลง การออกกำลังกายที่พอเหมาะจะทำให้กล้ามเนื้อแข็งแรงและช่วยพยุงกระดูก งดการออกกำลังกายชนิดที่ทำให้ข้อต้องรับน้ำหนักมาก อาจจำเป็นต้องใช้ไม้เท้าช่วยรับน้ำหนัก สำหรับยาที่ใช้รักษาโรคข้อเสื่อมอาจแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ดังนี้

1. ยาที่รักษาตามอาการ แบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อย คือ

1.1 ยาบรรเทาปวด (analgesics) และยาบรรเทาการอักเสบกลุ่ม NSAIDs (ซึ่งมีฤทธิ์บรรเทาปวดด้วย) ยาบรรเทาปวดที่ใช้กันมาก ได้แก่ paracetamol ส่วนยากลุ่ม NSAIDs มีใช้ทั้งชนิดที่เป็น cyclooxygenase (COX) nonspecific inhibitors เช่น ibuprofen, diclofenac, naproxen indomethacin, piroxicam เป็นต้น (สำหรับ ibuprofen และ diclofenac บางคนจัดยาไว้ในกลุ่มที่เลือกเฉพาะต่อ COX-2) ซึ่งยาเหล่านี้มีฤทธิ์ข้างเคียงที่สำคัญคือระคายเคือง

ต่อทางเดินอาหาร, ชนิด COX-2 selective (preferential) inhibitors เช่น nimesulide, nabumetone, meloxicam, etodolac และ ชนิด COX-2 specific inhibitors เช่น celecoxib และ rofecoxib พวกที่ออกฤทธิ์เลือกเฉพาะต่อ COX-2 หรือพวกที่มีฤทธิ์เจาะจงในการยับยั้งเฉพาะ COX-2 จะทำให้ระคายเคืองทางเดินอาหารน้อยหรือไม่ระคายเคืองเลย

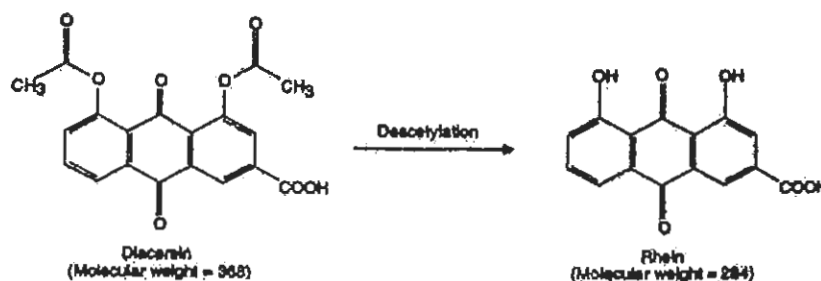
1.2 Slow-acting, symptom-modifying, anti-osteoarthritic drugs ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์อย่างช้าๆ และช่วยบรรเทาอาการปวดและอักเสบของโรคข้อเสื่อมได้ แต่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างจาก NSAIDs และไม่ระคายเคืองทางเดินอาหาร เช่น diacerein, chondroitin sulfate, hyaluronic acid

2. ยาที่ช่วยชะลอหรือหยุดการรุดหน้าของโรค (disease modifying-anti-osteoarthritic drugs หรือ structure-modifying-anti-osteoarthritic drugs) ได้แก่ ยาที่ออกฤทธิ์ช่วยปกป้องเซลล์กระดูกอ่อนไม่ให้ถูกทำลายและช่วยซ่อมแซมกระดูกอ่อนส่วนที่ถูกทำลายไป ซึ่งจากผลการศึกษาในหลอดทดลองและในสัตว์

ทดลองอาจจัด diacerein เป็น disease modifying-anti-osteoarthritic drug ด้วย

Diacerein

Diacerein หรือ diacetylrhein (1,8-diacetoxy-9,10-dioxo-dihydroanthracene-3-carboxylic acid หรือ 4,5-bis(acetyloxy)-9,10-dihydro-9,10-dioxo-2-anthracene carboxylic acid) (รูปที่ 1) เป็นยาที่ใช้ในระยะยาวเพื่อรักษาโรคข้อเสื่อม ขนาดรับประทานตามปกติคือ ครั้งละ 50 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งพร้อมอาหาร ยานี้มีฤทธิ์ทำให้ถ่ายเหลว ดังนั้นเพื่อลดอาการข้างเคียงดังกล่าวในระยะเริ่มต้นจึงให้รับประทานในขนาดครั้งละ 50 มิลลิกรัมเพียงวันละ 1 ครั้งพร้อมอาหารมื้อหลักเป็นระยะเวลาประมาณ 4 สัปดาห์ การรับประทานพร้อมอาหารยังช่วยเพิ่มการดูดซึมยาได้ (ดูหัวข้อเภสัชจลนศาสตร์) จากนั้นจึงเพิ่มเป็นรับประทานวันละ 2 ครั้งพร้อมอาหาร เป็นระยะเวลาติดต่อกันนานไม่น้อยกว่า 6 เดือน อาจใช้ร่วมกับ NSAIDs ได้ โดยเฉพาะช่วงต้นของการรักษาซึ่งยังไม่เห็นผลการรักษาของ diacerein



รูปที่ 1 โครงสร้าง diacerein และ rhein

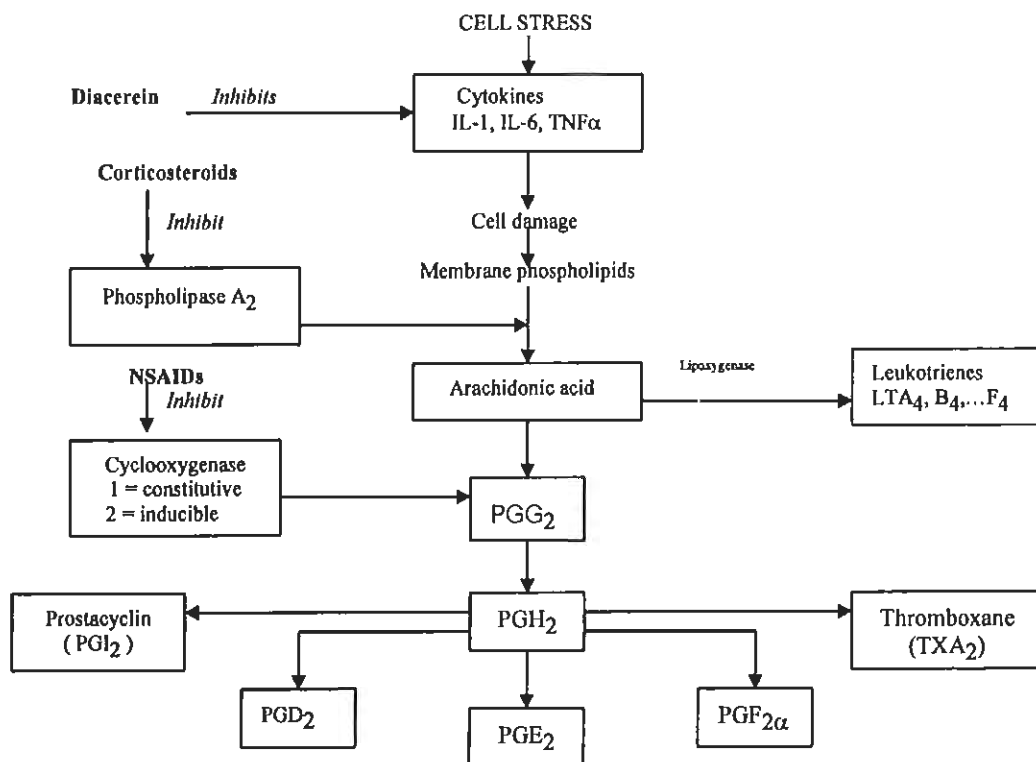
ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและกลไกการออกฤทธิ์

Diacerein มีฤทธิ์บรรเทาอาการของโรคข้อเสื่อม ช่วยปกป้องกระดูกอ่อนและช่วยกระตุ้นการสร้างกระดูกอ่อน (รายละเอียดจะกล่าวต่อไป) สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ที่อาจนำมาใช้อธิบายได้มีดังนี้

กลไกการออกฤทธิ์^{11,12}

ดังได้กล่าวข้างต้นแล้วว่า cytokines และสารสื่อหลายชนิดมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคข้อเสื่อม โดย cytokines มีฤทธิ์กระตุ้นให้เกิดการหลั่ง prostaglandins และสารอื่นในกระบวนการเมตาบอลิซึมของ arachidonic acid ได้ ยา diacerein ออกฤทธิ์ยับยั้งฤทธิ์ของ cytokines ชนิดต่าง ๆ (เช่น IL-1, IL-6 และ TNF- α) โดยเฉพาะฤทธิ์ต่อ IL-1 ซึ่งการออกฤทธิ์ของยานี้อยู่ในชั้น

ก่อนการออกฤทธิ์ของ corticosteroids และ NSAIDs (รูปที่ 2) โดยเชื่อว่า diacerein ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างและลดรีเซปเตอร์ของ cytokines (โดยเฉพาะ IL-1) ยับยั้งฤทธิ์ของ MMPs และยับยั้งการปลุกฤทธิ์ของเอนไซม์ iNOS จึงลดการสร้างไนตริกออกไซด์ด้วย สิ่งเหล่านี้เป็นกลไกการออกฤทธิ์ของ diacerein ในด้านยับยั้งการทำลายกระดูกอ่อน นอกจากนี้ยานี้ยังช่วยในกระบวนการเสริมสร้างกระดูกอ่อน โดยกระตุ้นการสร้าง TGF- β , collagen II, proteoglycan, hyaluronic acid เป็นต้น การออกฤทธิ์ของ diacerein จึงต่างจาก corticosteroids ซึ่งยับยั้งเอนไซม์ phospholipase A₂ และต่างจาก NSAIDs ซึ่งยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase (COX)



รูปที่ 2 เมตาบอลิซึมของ arachidonic acid และการออกฤทธิ์ของ diacerein

ฤทธิ์บรรเทาปวดและลดการอักเสบ

Diacerein มีฤทธิ์บรรเทาอาการปวดและการอักเสบในผู้ป่วยโรคข้อกระดูกเสื่อม (ดูหัวข้อผลการศึกษาทางคลินิก) สำหรับการศึกษาโดยใช้โมเดลของโรคข้อเสื่อมในสัตว์ทดลองเท่าที่พบข้อมูลนั้น ส่วนใหญ่เป็นการดูผลของยาต่อการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับกระดูกอ่อน ตลอดจนการศึกษาเพื่อหากลไกที่นำไปออกฤทธิ์ในการทำให้กระดูกอ่อนในโมเดลของโรคข้อเสื่อมต่าง ๆ ดีขึ้น

ฤทธิ์ปกป้องกระดูกอ่อน

จากการศึกษาต่างๆ พบว่า diacerein ลดฤทธิ์ของ IL (ทำให้เกิด down regulation) ที่มีต่อกระดูกอ่อนที่ได้มาจากผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม¹³ Diacerein ช่วยป้องกันการสูญเสีย glycosaminoglycan เมื่อศึกษาโดยใช้โมเดล granuloma-induced cartilage breakdown ในหนูถีบจักร¹⁴ rhein ซึ่งเป็น active metabolite ของ diacerein มีฤทธิ์ลดการทำลาย proteoglycans เมื่อศึกษาโดยใช้การเพาะเลี้ยงเซลล์กระดูกอ่อนที่ได้จากข้อกระดูกของกระต่ายและเหนี่ยวนำการทำลาย proteoglycans ด้วย IL-1 α โดยยาอาจไปการลดฤทธิ์ของ MMPs¹⁵ Diacerein ยังมีฤทธิ์ช่วยปกป้องข้อเมื่อศึกษาในหนูถีบจักรสายพันธุ์ที่เกิดข้ออักเสบเองได้¹⁶

ฤทธิ์กระตุ้นการสร้างกระดูกอ่อน

จากการศึกษาโดยใช้ osteoarthritic model ในสุนัข พบว่า diacerein ช่วยลดความรุนแรงของข้อกระดูกเสื่อมและช่วยเปลี่ยนแปลงรูปร่างลักษณะกระดูกอ่อนไปในทางที่ดีขึ้น¹⁷ ผลดีดังกล่าวอาจเกิดจากยา

นี้เพิ่ม expression ของ TGF- β ทำให้เกิดการกระตุ้นการสร้างกระดูกอ่อน ดังเช่นผลการศึกษาที่ใช้เซลล์เพาะเลี้ยงที่ได้จากเซลล์กระดูกอ่อนที่ข้อต่อกระดูกของวัว และพบว่า diacerein เพิ่ม expression ของ TGF β_1 และ TGF β_2 ^{3,18} การที่ diacerein ช่วยส่งเสริมกระบวนการสร้างกระดูกอ่อนได้ จึงอาจช่วยชะลอการรุดหน้าของโรคได้

ฤทธิ์อื่น

ที่ทางเดินอาหาร rhein ซึ่งเป็น active metabolite ของ diacerein ออกฤทธิ์เร่ง transit time ทำให้ลดการดูดซึมน้ำและเกลือแร่บางชนิด^{19,20}

ผลการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม

Diacerein ให้ผลดีในการบรรเทาอาการของผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม ยานี้ต้องใช้เป็นเวลานานกว่าจะเริ่มเห็นผล คือต้องใช้นาน 2-4 สัปดาห์ และยาจะให้ผลการรักษาอย่างเห็นได้ชัดเมื่อใช้นาน 4-6 สัปดาห์ เมื่อหยุดใช้ฤทธิ์ยาจะยังคงอยู่ต่อไปอีกประมาณ 2 เดือน (มี carry-over effect) ในช่วงแรกของการรักษา คือช่วง 2-4 เดือนแรก อาจใช้ยาแก้ปวดหรือ NSAIDs ร่วมด้วย ตัวอย่างการศึกษาทางคลินิก เช่น

ผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม Pelletier และคณะ²¹ ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมจำนวน 484 คน ศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo controlled, parallel study แบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม เพื่อให้ยา diacerein รับประทาน 3 ขนาด คือวันละ 50 มิลลิกรัม (n=126

คน), 100 มิลลิกรัม (n=111 คน) และ 150 มิลลิกรัม (n=122 คน) โดยแบ่งให้ยาวันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับยาหลอก (n=125) ศึกษาาน 16 สัปดาห์ ประเมินผลโดยดูฤทธิ์บรรเทาปวดขณะมีการเคลื่อนที่โดยใช้เครื่องมือวัดต่างๆ เช่น VAS (visual analog scale), WOMAC (the Western Ontario and McMaster Universities OA Index) เป็นต้น พบว่ายาทั้ง 3 ขนาดให้ผลดีกว่ายาหลอก แต่ขนาดยาวันละ 100 มิลลิกรัมให้ผลแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อคำนวณขนาดยาโดยประเมินจาก VAS พบว่าขนาดที่เหมาะสมที่สุดในการลดอาการปวด คือขนาดวันละ 90 มิลลิกรัม การใช้ในขนาดสูงคือวันละ 150 มิลลิกรัมพบอาการไม่พึงประสงค์ได้มากกว่าขนาดต่ำ ดังนั้นจากผลการศึกษานี้เมื่อประเมินทั้งประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์แล้ว ขนาดที่เหมาะสมในการใช้ คือ รับประทานครั้งละ 50 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเสื่อม Nguyen และคณะ²² ศึกษาในผู้ป่วยที่มีข้ออักเสบเสื่อมจำนวน 288 คน เพื่อเปรียบเทียบฤทธิ์ของ diacerein กับยาหลอก โดยใช้ diacerein ชนิดเดี่ยว หรือใช้ร่วมกับ tenoxicam ทำการศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled, 2x2 factorial design study เป็นเวลานาน 8 สัปดาห์ โดยแบ่งกลุ่มดังนี้ (1) ให้ยาหลอกของ diacerein และของ tenoxicam (2) ให้ tenoxicam กับยาหลอกของ diacerein (3) ให้ diacerein กับยาหลอกของ tenoxicam และ (4) ให้ diacerein กับ tenoxicam ขนาดยาที่ใช้คือ diacerein วันละ 100

มิลลิกรัม และ tenoxicam วันละ 20 มิลลิกรัม พบว่ายาทั้งสองให้ประสิทธิผลในการบรรเทาอาการของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเสื่อมได้ดีกว่ายาหลอก ผู้ป่วยใช้ข้อได้ดีขึ้น การให้ยาทั้งสองร่วมกันไม่ได้เพิ่มฤทธิ์กันหรือหักล้างฤทธิ์กัน แต่การให้ยาร่วมกันทำให้เห็นผลในการรักษาเร็วขึ้นด้วยฤทธิ์ของ tenoxicam คือเห็นผลไม่เกิน 2 สัปดาห์ และฤทธิ์ยายังคงให้ผลอยู่ได้นานตลอด 8 สัปดาห์ การใช้ diacerein อย่างเดียวจะเริ่มเห็นผลเมื่อใช้ยาไป 6 สัปดาห์ ผู้ที่ได้รับยา diacerein พบอาการท้องเดินได้มากกว่าผู้ที่ได้รับยาหลอก (37% เทียบกับ 4%)

ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความทนต่อยา การศึกษาทางคลินิกแบบ randomized, double-blind, placebo controlled study นาน 8 เดือนถึงประสิทธิภาพและความทนต่อยา diacerein ร่วมกับ diclofenac ในการรักษาโรคข้อเข่าหรือข้อสะโพกเสื่อมของผู้ป่วยจำนวน 183 ราย²³ โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มดังนี้ (1) ให้ diacerein (ขนาด 50 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็นพร้อมอาหาร) ร่วมกับยา diclofenac (50 มิลลิกรัม เข้า-เย็นพร้อมอาหาร) (2) ให้ยาหลอกของ diacerein ร่วมกับ diclofenac ทั้งสองกลุ่มให้ยานาน 2 เดือน หลังจากนั้นหยุดให้ยา diclofenac ทั้งสองกลุ่มนานอีก 4 เดือน ในช่วง 2 เดือนสุดท้ายจะหยุดให้ยาทั้งหมด แล้วทำการประเมินผล พบว่ากลุ่มแรกที่ได้รับการรักษาด้วย diacerein ร่วมกับ diclofenac ให้ผลดีกว่าใช้ยาหลอกร่วมกับ diclofenac อย่างมีนัยสำคัญ ประเมินจากฤทธิ์บรรเทาอาการเจ็บปวดที่ยังคงมีอยู่แม้หยุดใช้ยาในช่วง

เดือนที่ 2-6 กลุ่มแรกมีอุบัติการณ์การเกิดผื่นน้อยกว่า มีการใช้ยา diclofenac ลดลงพบว่าผู้ป่วย 41% ตอบสนองต่อการได้รับยา diacerein เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ diclofenac (24%) โดยทั่วไป ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนต่อยาได้ดี

เภสัชจลนศาสตร์^{24,25}

ภายหลังจากรับประทาน diacerein ยานี้จะถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วเป็น rhein (1,8-dihydroxy-3-carboxy-3-carboxyanthraquinone) ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่เป็นตัวแสดงฤทธิ์ก่อนที่จะเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด ระดับ rhein เกิดสูงสุดในเลือดภายใน 3 ชั่วโมงภายหลังจากรับประทานยาในขนาด 50-200 มิลลิกรัม อาหารลดอัตราเร็วในการดูดซึมยาและทำให้ระดับยาสูงสุดในเลือดเกิดช้าลง คือเกิดภายหลังจากรับประทานยาประมาณ 5 ชั่วโมง แต่ปริมาณยาทั้งหมดที่ถูกดูดซึมจะเพิ่มขึ้น 24% ผู้ที่อยู่ในภาวะทุโภชนาการอย่างรุนแรง จะทำให้ bioavailability ของยาลดลง rhein จับกับโปรตีนในพลาสมาได้ประมาณ 99% แต่การจับกับโปรตีนนี้ไม่ถึงจุดอิ่มตัวจึงไม่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาในกลไกที่เกี่ยวข้องกับการแย่งจับกับโปรตีนในพลาสมา Rhein ถูกขับออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ โดยขับออกในรูปแบบเดิม 20% และในรูปแบบเมตาบอไลต์คือ rhein glucuronide 60% และ rhein sulfate 20% การให้ยาซ้ำหลายครั้งได้ค่าครึ่งชีวิต 7-8 ชั่วโมง การใช้ยาเป็นเวลานานประมาณ 1 เดือนในขนาด 50 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งพบระดับยาในน้ำไขข้อสูงขึ้นจนเกือบถึง

ระดับที่พบในพลาสมา ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในคนสูงอายุที่ไตปกติจะเปลี่ยนแปลงไม่มากนักเมื่อเทียบกับคนหนุ่มสาว มีค่าบางอย่างที่แตกต่างกัน เช่น ค่าครึ่งชีวิตนานขึ้นและมีปริมาณยาในเลือดมากขึ้น (ค่า area under the concentration-time curve หรือ AUC เพิ่มขึ้น) ในผู้ป่วยโรคไตในระดับอ่อนจนถึงระดับรุนแรงมีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่เปลี่ยนแปลงมากนัก ต่างจากผู้ป่วยโรคไตในระดับอ่อนจนถึงระดับรุนแรง (creatinine clearance น้อยกว่า 2.4 ลิตร/ชั่วโมง) จะมีการสะสม rhein มาก จึงต้องมีการปรับลดขนาดยา อาจใช้เพียงครึ่งหนึ่งของขนาดปกติที่แนะนำให้ใช้โดยทั่วไป

อาการไม่พึงประสงค์²¹⁻²⁴

ผู้ป่วยทนต่อการใช้ยาได้ดี ยานี้มีฤทธิ์เร่ง transit time ทำให้มีการถ่ายเหลวและท้องเดินได้ โดยเฉพาะในช่วงแรกที่ใช้ยา ซึ่งส่วนใหญ่หายเองได้เมื่อใช้ยาต่อไป ฤทธิ์ต่อทางเดินอาหารดังกล่าวขึ้นกับปริมาณยาส่วนที่ไม่ถูกดูดซึมด้วย ดังนั้นหากรับประทานยาขณะท้องว่างหรือมีอาหารเพียงเล็กน้อย (ซึ่งยาถูกดูดซึมได้ลดลง) จะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น อาการอย่างอื่นต่อระบบทางเดินอาหารที่พบได้บ้าง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน แสบท้อง

ยานี้อาจทำให้ปัสสาวะมีสีเหลืองเข้มขึ้น ไม่พบพิษต่อไต ตับ และระบบเลือด ยานี้ไม่ทำให้วงนอน จากการรักษาที่ใช้ยานี้ นานถึง 2 ปี ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงแต่

ประการใด อย่างไรก็ตามผู้ที่ใช้อยานี้เป็นเวลานานควรได้รับการตรวจเลือดและปัสสาวะทุก 6 เดือนเช่นเดียวกับการใช้ยาอื่นๆ ที่ใช้ต่อเนื่องเป็นเวลานาน

ของลำไส้ ซึ่งการใช้ diacerein อาจยังเพิ่มการรบกวนต่อการทำงานของลำไส้ได้

สรุป

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้²³

1. ไม่ใช้ยา diacerein ในบุคคลต่อไปนี้
 - ผู้ที่แพ้ยานี้ หรือแพ้ยาพวกอนุพันธ์ anthraquinone
 - สตรีขณะมีครรภ์ เพราะยังไม่มีข้อมูลถึงความปลอดภัยของยานี้ในสตรีดังกล่าว
 - สตรีระยะให้นมบุตร เพราะมียาถูกขับออกมาทางน้ำนมได้เล็กน้อย
 - เด็กอายุต่ำกว่า 15 ปี เพราะยังไม่มีข้อมูลการใช้ยานี้ในเด็กอายุดังกล่าว
2. การใช้ในผู้ป่วยโรคไตควรปรับลดขนาดยา
3. ไม่ควรรับประทาน diacerein พร้อมกับอาหารที่มีกากใยอาหารมาก หรือมี phytates มาก หรือพร้อมกันยาลดกรด เพราะอาหารประเภทดังกล่าวและยาลดกรดจะลดการดูดซึมยาได้
4. ไม่ใช้ diacerein ร่วมกับยาระบาย เพราะยานี้มีผลข้างเคียงที่ทำให้ถ่ายเหลว และท้องเดินได้
5. ระมัดระวังการใช้ diacerein ในผู้ป่วยที่เป็นโรคลำไส้ต่างๆ เนื่องจากยานี้มีฤทธิ์กระตุ้นการบีบตัวของลำไส้ได้
6. ควรหยุดใช้ diacerein ชั่วคราวในผู้ที่อยู่ระหว่างการใช้ยาต้านจุลชีพหรือใช้เคมีบำบัดอื่น เนื่องจากยาเหล่านี้อาจมีผลกระทบต่อจุลชีพประจำถิ่นและการทำงาน

โรคข้อเสื่อม (osteoarthritis) เป็นโรคที่มีการทำลายกระดูกอ่อนที่ข้อ เป็นโรคข้อที่พบได้มากที่สุด สาเหตุของโรคข้อเสื้อมีมากมายและยังไม่ทราบแน่ชัด Cytokines (เช่น interleukins, tumor necrosis factors) สารสื่อที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ (เช่น prostaglandins, ไนตริกออกไซด์) และเอนไซม์ (เช่น metalloproteinases) มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคนี้ ยาที่นำมาใช้กันมากเป็นยาที่รักษาตามอาการ เช่น paracetamol และ NSAIDs ขณะนี้มีการพัฒนายาใหม่เพื่อนำมาใช้ชะลอหรือหยุดการรุดหน้าของโรคข้อเสื่อม สำหรับ diacerein เป็นยาที่ออกฤทธิ์อย่างช้าๆ ในการบรรเทาอาการของผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม โดยออกฤทธิ์ยับยั้งฤทธิ์ของ cytokines โดยเฉพาะ IL-1 ซึ่งเป็น cytokine ที่มีบทบาทมากในกระบวนการอักเสบ และยานี้ยังมีฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง TGF- β ยา diacerein ช่วยบรรเทาอาการของโรคข้อเสื่อมได้ดีโดยไม่ทำให้เกิดการระคายเคืองทางเดินอาหาร รับประทานในขนาดครั้งละ 50 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ยานี้ถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วได้เป็น rhein ซึ่งเป็นตัวแสดงฤทธิ์ของยานี้ จากการศึกษาในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่ายานี้อาจมีฤทธิ์ช่วยชะลอการรุดหน้าของโรคข้อเสื่อมได้

เอกสารอ้างอิง

1. Brandt KD. Osteoarthritis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1987-94.
2. Boh LE. Osteoarthritis. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 4th ed. Stamford Connecticut: Appleton & Lange, 1999:1441-59.
3. Pujol JP, Felisaz N, Boumediene K, et al. Effects of diacerein on biosynthesis activities of chondrocytes in culture. *Biorheology* 2000; 37:177-84.
4. Wilson KP, Black JA, Thomson JA, et al. Structure and mechanism of interleukin-1 beta converting enzyme. *Nature* 1994; 370:270-5.
5. Pelletier JP, Mineau F, Ranger P, et al. The increased synthesis of inducible nitric oxide inhibits IL-1ra synthesis by human articular chondrocytes: possible role in osteoarthritic cartilage degradation. *Osteoarthritis Cartilage* 1996; 4:77-84.
6. Amin AR, Attur M, Patel RN, et al. Superinduction of cyclooxygenase-2 activity in human osteoarthritis-affected cartilage. Influence of nitric oxide. *J Clin Invest* 1997; 99:1231-7.
7. Saha N, Moldovan F, Tardif G, et al. Interleukin-1beta-converting enzyme/caspase-1 in human osteoarthritic tissues: localization and role in the maturation of interleukin-1beta and interleukin-18. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1577-87.
8. Miller DK, Ayala JM, Egger LA, et al. Purification and characterization of active human interleukin-1 beta-converting enzyme from THP.1 monocytic cells. *J Biol Chem* 1993; 268:18062-9.
9. Robert II LJ, Morrow JD. Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents, and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JG, Limbird LE, Gillman AG, editors. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:687-731.
10. Mazieres B. Diacerein: a viewpoint. *Drugs* 1997; 53:108.
11. Pietrangelo A. Diacerein: interleukin-1 inhibition in osteoarthritis. Abstract Book for "Beyond Symptom Modification, Diacerein, a Specific Anti-osteoarthritis Drug; Satellite Symposium, October 19th, 2001, Bangkok, p 5.
12. Yaron M, Shirazi I, Yaron I. Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7:272-80.
13. Moldovan F, Pelletier JP, Jolicœur FC, et al. Diacerhein and rhein reduce the ICE-induced IL-1beta and IL-18 activation in human osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2000; 8:186-96.
14. Moore AR, Greenslade KJ, Alam CA, et al. Effects of diacerein on granuloma induced cartilage breakdown in the mouse. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6:19-23.
15. Tamura T, Ohmori K. Rhein, an active metabolite of diacerein, suppresses the interleukin-1alpha-induced proteoglycan degradation in cultured rabbit articular chondrocytes. *Jpn J Pharmacol* 2001; 85:101-4.
16. Tamura T, Ohmori K, Nakamura K. Effect of diacerein on spontaneous polyarthritis in male New Zealand black/KN mice. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7:533-8.
17. Smith GN Jr, Myers SL, Brandt KD, et al. Diacerhein treatment reduces the severity of osteoarthritis in the canine cruciate-deficiency model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:545-54.
18. Felisaz N, Boumediene K, Ghayor C, et al. Stimulating effect of diacerein on TGF-beta1 and beta2 expression in articular chondrocytes cultured with and without interleukin-1. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7:255-64.
19. Nijs G, de Witte P, Geboes K, et al. Influence of rhein anthrone and rhein on small intestine transit rate in rats: evidence of prostaglandin mediation. *Eur J Pharmacol* 1992; 218:199-203.
20. Van Hoestenberghe A, De Witte P, Geboes K, et al. The effect of rhein and rhein anthrone on intestinal fluid transport and on large intestine transit in germ-free rats. *Eur J Pharmacol* 1992; 212:121-3.
21. Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2339-48.
22. Nguyen M, Dougados M, Berdah L, et al.

- Diacerhein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1994; 37:529-36.
23. Lequesne M, Berdah L, Gerentes I. Efficacite et tolerance de la diacerheine dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose. *La Revue Du Praticien (Paris)* 1998; S31-S35.
24. Diacerein - Artrodar® product information.
25. Nicolas P, Tod M, Padoin C, et al. Clinical pharmacokinetics of diacerein. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35:347-59.