

VITAMIN K₂ (MENATETRENONE) : A NEW DRUG FOR THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

Suwimon Jatupoomdecha¹, Chuthamane Suthisisang²

¹Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, Nakhonnayok 26120, Thailand

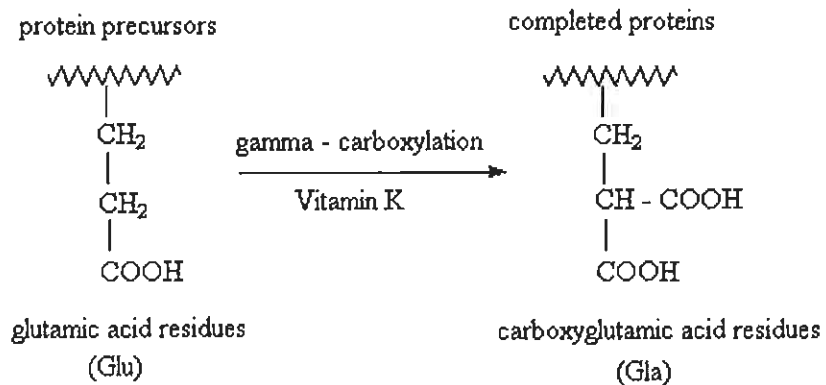
²Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand

Vitamin K เป็น cofactor ที่สำคัญในปฏิกิริยา γ -carboxylation ซึ่งจะเปลี่ยน glutamic acid residues (Glu) ในโปรตีนบางชนิดให้เป็น γ -carboxyglutamic acid residues (Gla) ดังแสดงในรูปที่ 1^{1,2}

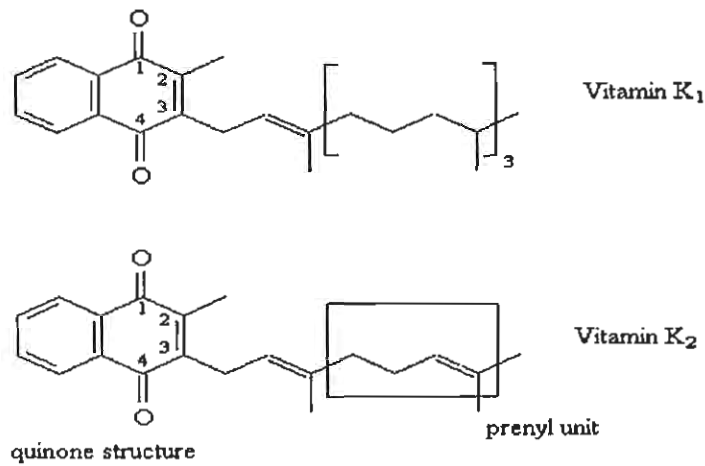
Osteocalcin หรือ Bone Gla Protein (BGP) ซึ่งสร้างจาก osteoblast เป็นโปรตีนสำคัญของกระดูกที่ต้องอาศัยปฏิกิริยาข้างต้นในการเปลี่ยนให้มาอยู่ในรูปที่มี Gla ในโมเลกุล โดย Gla ในโมเลกุลนี้จะมี affinity สูงในการจับกับ calcium และ hydroxyapatite ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญของกระดูก จึงช่วยในกระบวนการสร้าง

กระดูกได้ ดังนั้น vitamin K จึงมีความจำเป็นต่อการทำหน้าที่ของ osteocalcin เพราะช่วยให้เกิด Gla residues ดังกล่าว²⁻⁶

Vitamin K ที่ได้จากธรรมชาติมี 2 รูปแบบ คือ vitamin K₁ (phylloquinone) และ vitamin K₂ (menaquinone หรือ MK) มีโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 2 vitamin K₂ มีหลายชนิดโดยแต่ละชนิดแตกต่างกันที่จำนวน prenyl unit ของ side chain ตรงตำแหน่งที่ 3 ของ quinone structure vitamin K₂ แต่ละชนิดอาจเรียกว่า MK-n เมื่อ n เป็นจำนวน prenyl unit ยา menatetrenone หรือ MK-4 เป็น vitamin K₂



รูปที่ 1 ปฏิกิริยา γ -carboxylation ที่ต้องอาศัย vitamin K เป็น cofactor



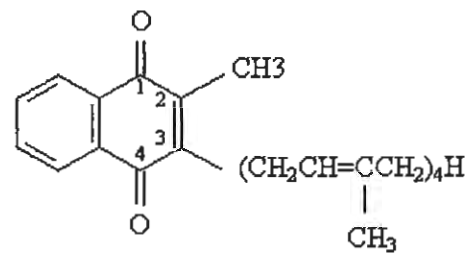
รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างของ Vitamin K₁ และ Vitamin K₂

ที่มี prenyl unit ตรง side chain อยู่ 4 unit (ดูรายละเอียดในหัวข้อลักษณะทางเคมี)

ทั้ง vitamin K₁ และ vitamin K₂ สามารถช่วยในการเกิดปฏิกิริยา γ -carboxylation ได้ แต่อย่างไรก็ตาม พบว่า vitamin K₂ (menatetrenone) มีความแตกต่างจาก vitamin K₁ ตรงที่นอกจากจะช่วยในกระบวนการสร้างกระดูกดังกล่าวแล้วยังสามารถยับยั้งกระบวนการสลายกระดูกได้อีกด้วย⁷⁻⁹ ชนิดของ vitamin K ที่นำมาใช้เป็นยาในการรักษาโรคกระดูกพรุนได้แก่ vitamin K₂ (menatetrenone)

ลักษณะทางเคมี^{1,10}

Menatetrenone (menaquinone-4 หรือ MK-4) มีชื่อทางเคมีคือ 2-methyl-3-tetraprenyl-1,4-naphthoquinone โดยมีสูตรโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในรูปที่ 3



$C_{31}H_{40}O_2$, MW = 444.66

รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของ menatetrenone

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ลักษณะสำคัญของโรคกระดูกพรุน (osteoporosis) คือ มีการลดลงของเนื้อกระดูก ทำให้กระดูกเปราะบางและหักได้ง่าย เกิดเนื่องจากการเสียสมดุลของกระบวนการสร้างและสลายกระดูกคือมีกระบวนการสร้างน้อยกว่ากระบวนการสลาย^{6,10} ยา menatetrenone ออกฤทธิ์โดยช่วยเร่งการสร้างกระดูกและยับยั้งการสลายกระดูก ทำ

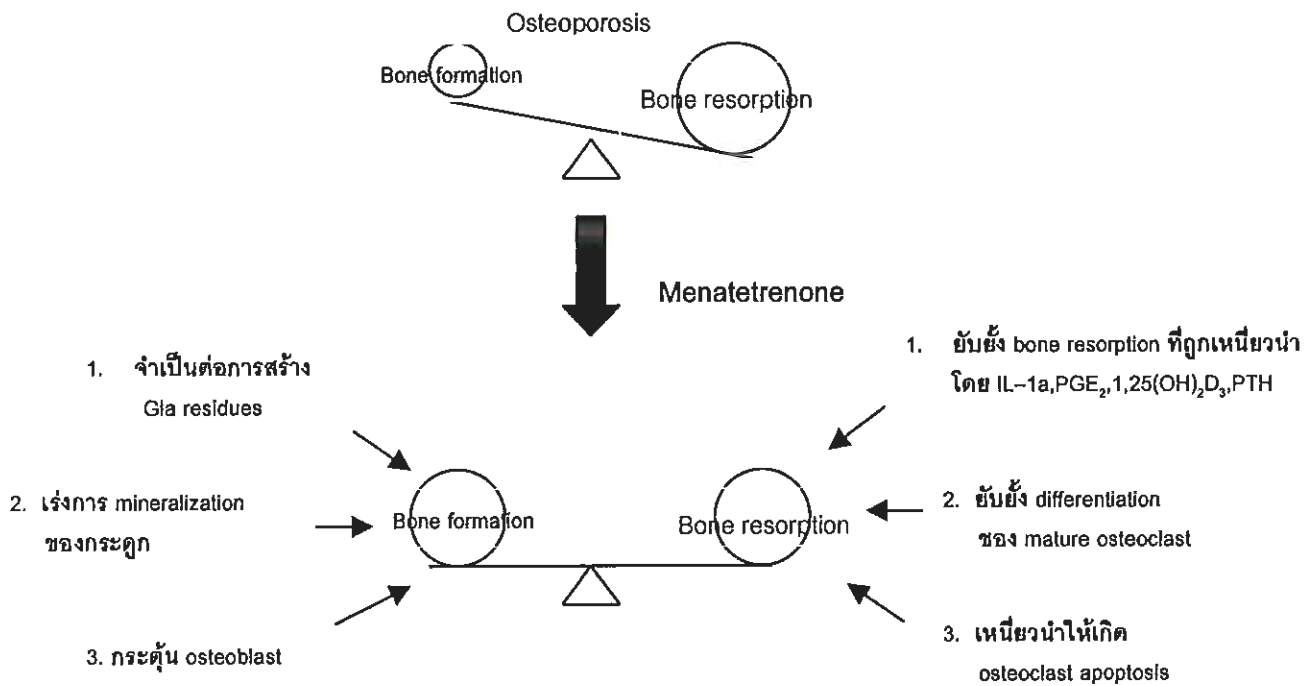
ให้เกิดความสมดุลของทั้งสองกระบวนการ ดังแสดงในรูปที่ 4

1. ฤทธิ์เร่งการสร้างกระดูก (acceleration of bone formation)

- จากการศึกษาในหนูที่ถูกตัดรังไข่ พบว่า กลุ่มที่มีการให้ยา menatetrenone นาน 6 เดือน มีปริมาณ ของ Gla ใน femur สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ¹¹ และ ผลการศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงของ human osteoblasts แสดงให้เห็นว่า menatetrenone สามารถเพิ่มการสะสมของ Gla-osteocalcin ได้ นอกจากนี้ยังช่วยเร่งการ mineralization

และเพิ่มปริมาณ osteocalcin ทั้งเมื่อให้ menatetrenone เดี่ยวๆ หรือให้ร่วมกับ 1,25(OH)₂D₃ โดยพบว่า การให้ menatetrenone ร่วมกับ 1,25(OH)₂D₃ จะช่วยเร่งการ mineralization และเพิ่มปริมาณ osteocalcin ได้ดีกว่าการให้ menatetrenone เดี่ยวๆ^{12,13}

- จาก clinical trial phase III พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ menatetrenone มีค่า serum osteocalcin สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แสดงให้เห็นว่า ยานี้สามารถกระตุ้น osteoblast ซึ่งเป็นตัวสร้าง osteocalcin ได้¹⁴



รูปที่ 4 สรุปฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ Menatetrenone

2. ฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูก (Inhibition of bone resorption)

- เมื่อศึกษาผลของ menatetrenone ในเซลล์เพาะเลี้ยง (mice calvaria culture system) ที่มีการเติมสารเหนี่ยวนำให้เกิด bone resorption ลงไป ซึ่งได้แก่ interleukin-1a (IL-1a), prostaglandin E₂ (PGE₂), 1,25(OH)₂D₃ และ parathyroid hormone (PTH) พบว่า menatetrenone สามารถยับยั้ง bone resorption ที่เกิดจากสารเหล่านี้ได้¹⁵

- นอกจากนี้ จากการศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงอื่นๆ พบว่า menatetrenone ช่วยยับยั้งการเกิด bone resorption ได้จากการที่ยาสสามารถยับยั้ง differentiation ของ mature osteoclast ซึ่งเป็นตัวทำลายกระดูก⁸ และมีผลเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของ osteoclast (osteoclast apoptosis)¹⁶

เภสัชจลนศาสตร์

จากการให้อาสาสมัครสุขภาพดีรับประทานยา menatetrenone (15 mg) แบบ single dose หลังอาหาร พบว่าระดับยาสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) เท่ากับ 253.2 ± 82.4 ng/ml, เวลาที่ให้ระดับยาสูงสุดในพลาสมา (T_{max}) เท่ากับ 4.72 ± 1.52 ชั่วโมง และค่า area under the plasma concentration-time curve (AUC) เท่ากับ 870.7 ± 149.6 ng.hr/ml¹⁷ อาหารมีผลอย่างมากต่อการดูดซึมของยา โดยพบว่า C_{max} ของการรับประทานยาในขณะท้องว่าง (อดอาหารมา 1 คืน) มีค่าเพียง 9% ของ C_{max} จากการรับประทานยาหลังอาหาร และ

AUC_{0-12 hr} ของการรับประทานยาในขณะท้องว่าง (อดอาหารมา 1 คืน) มีค่าเพียง 15% ของ AUC_{0-12 hr} จากรับประทานยาหลังอาหาร¹⁸ นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อปริมาณไขมันในอาหารมากขึ้นจะทำให้ยาถูกดูดซึมได้มากขึ้นด้วย¹⁹ มีการศึกษาผลของอายุต่อการดูดซึมของยาหลังให้ยา 7 วันติดต่อกัน โดยพบว่า ในอาสาสมัครวัยหนุ่มสาว ค่า C_{max} และ AUC_{0-12 hr} หลังจากให้ยาครั้งสุดท้ายจะใกล้เคียงกับหลังให้ยาครั้งแรก แต่ในผู้สูงอายุ พบว่า ค่า C_{max} และ AUC_{0-12 hr} หลังให้ยาครั้งสุดท้ายสูงกว่าหลังให้ยาครั้งแรกประมาณ 1.3 และ 1.5 เท่าตามลำดับ ซึ่งอาจเนื่องมาจาก non-linear pharmacokinetics ในผู้สูงอายุ²⁰

จากการศึกษาในหนูหลังจากให้ยา menatetrenone โดยการรับประทาน พบว่ายามีการกระจายไปสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี เช่น ตับ, ม้าม, ต่อมหมวกไต และ adipose tissue นอกจากนี้ยายังกระจายไปสู่เนื้อกระดูกที่ bone marrow และ cancellous tissue ของ femur ได้ดีโดยมีความเข้มข้นของยาสูงกว่าในพลาสมา และความเข้มข้นของยาในเนื้อกระดูกนี้จะสูงขึ้นเรื่อยๆ หลังจากมีการให้ยาซ้ำ (repeated administration)²¹ ในส่วนของการกำจัดยานั้นพบว่า เมื่อให้ยาแบบ single dose ทางปากแก่หนู และวัดปริมาณยาที่ถูกกำจัดออกจากร่างกาย ตั้งแต่เริ่มให้ยาจนถึงวันที่ 7 หลังให้ยา พบว่า 7.8% ถูกกำจัดทางปัสสาวะ และ 88.2% ถูกกำจัดทางอุจจาระ รวมทั้งสิ้น 96.0% ที่ถูกกำจัด²² เมื่อทดลองในลักษณะเดียวกันในสุนัขพบว่าทางกำจัดยาหลักคือทางอุจจาระเช่นเดียวกัน โดย 2.3% ถูก

ตารางที่ 1 Final global improvement แยกตามสาเหตุโรค

Osteoporosis	ดีขึ้นถึงดีขึ้นอย่างชัดเจน	ค่อนข้างดีขึ้นถึงดีขึ้นอย่างชัดเจน
primary	164/316 (51.9%)	267/316 (84.5%)
secondary	17/55 (30.9%)	33/55 (60.0%)

กำจัดทางปัสสาวะ และ 78.1% ถูกกำจัดทางอุจจาระ รวมทั้งสิ้น 80.4% ที่ถูกกำจัด¹⁰

การศึกษาทางคลินิก

- ผลของการให้ยา menatetrenone วันละ 45 mg ต่อการคงสภาพของเนื้อกระดูกและการลดอาการปวดกระดูก (รวมเป็น final global improvement) ใน primary osteoporosis (ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีสาเหตุจากการหมดประจำเดือนหรือเข้าสู่วัยชรา) และใน secondary osteoporosis (renal osteodystrophy, alcoholic and steroid osteopenia) แสดงดังตารางที่ 1¹⁰

- ในการศึกษาทางคลินิก (phase III controlled study) แบบ double blind พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยา menatetrenone เดี่ยวๆ มีอาการปวดหลังลดลง 57.2% (87/152 ราย) ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยา menatetrenone ร่วมกับยาแก้ปวด มีอาการปวดหลังลดลง 61.1% (66/108 ราย)²³

- ผลของศึกษาแบบ double blind เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ menatetrenone 45 mg/วัน กับ alfacalcidol 1.0 µg/วัน ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีสาเหตุจากการหมดประจำเดือนหรือเข้าสู่วัยชรา แสดงให้เห็นว่าในด้านการบรรเทา

อาการเจ็บปวดนั้นยาทั้งสองตัวมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน แต่ในด้านการแก้ไขปรับปรุงมวลกระดูก (bone density improvement) พบว่า menatetrenone ให้ผลดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อรวมผลทั้งสองเข้าด้วยกันเป็น final global improvement พบว่า menatetrenone มี final global improvement rate ที่สูงกว่า alfacalcidol¹⁴

- เมื่อศึกษาผลของ menatetrenone ต่อ metabolism ของกระดูกและ calcium ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน พบว่า menatetrenone สามารถลดปริมาณ calcium ในปัสสาวะเมื่อเทียบกับก่อนให้ยา ซึ่งอาจเป็นผลจากการลด bone resorption นอกจากนี้ยังพบว่า menatetrenone มีผลทำให้ปริมาณ Gla ในปัสสาวะสูงขึ้นเมื่อเทียบกับก่อนให้ยา ซึ่งแสดงให้เห็นว่า menatetrenone สามารถกระตุ้นการเกิดปฏิกิริยา γ -carboxylation ของโปรตีนได้²⁴

- พบว่า menatetrenone สามารถยับยั้งการลดลงของ bone mineral density (BMD) ของกระดูกสันหลังในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนได้ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยา แต่ไม่ดีเท่ากลุ่มที่ได้รับ hormone replacement therapy²⁵

ข้อบ่งใช้, ขนาดและวิธีใช้^{10,23}

ช่วยยับยั้งการลดลงของเนื้อกระดูก และมีผลช่วยลดอาการปวดหลังอันเนื่องจากโรคกระดูกพรุน (osteoporosis)

ขนาดสำหรับผู้ใหญ่ ให้ menatetrenone วันละ 45 mg โดยแบ่งให้ 3 เวลาหลังอาหาร

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์^{17,18,20,23,24}

ผู้ป่วยหรืออาสาสมัครสุขภาพดีส่วนใหญ่ทนต่อยาได้ดี ไม่พบอาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ยา อาการอันไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย มีผื่นแพ้ขึ้นที่ผิวหนัง ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ซึ่งพบได้ไม่บ่อย ส่วนค่าทางห้องปฏิบัติการที่อาจผิดปกติได้แก่ อาจมีการเพิ่มขึ้นของ glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), glutamic pyruvic transaminase (GPT), alkaline phosphatase (Al-P), γ -glutamyl transferase (γ -GTP), blood urea nitrogen (BUN)

เอกสารอ้างอิง

1. Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet* 1995; 345: 229-34.
2. Hauschka PV, Lian JB, Cole DEC, et al. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiological Reviews* 1989; 69: 990-1003.
3. Hauschka PV, Lian JB, Gallop PM. Direct identification of the calcium-binding amino acid γ -carboxyglutamate, in mineralized tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 3925-9.

ปฏิกริยาสัมพันธ์กับยาอื่น^{1,2}

ห้ามใช้ menatetrenone ร่วมกับ warfarin ซึ่งเป็น vitamin K antagonist เนื่องจากทำให้ฤทธิ์ในการเป็น anticoagulant ของ warfarin ลดลง

ข้อควรระวังในการใช้ยา

1. ควรใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกระดูกพรุน
2. หากเกิดอาการผื่นแดง หรือคัน ให้หยุดใช้ยา
3. เนื่องจากยานี้มักใช้ในผู้สูงอายุเป็นระยะเวลานาน จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง และดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดระหว่างที่ได้รับยา
4. ความปลอดภัยของการใช้ยานี้ในเด็ก สตรีมีครรภ์ หรือให้นมบุตรยังไม่ได้รับการยืนยันและยังไม่มีประสบการณ์ในการใช้ทางคลินิก

รูปแบบยา

ยาเม็ดแคปซูลนิ่ม (soft capsule)

ขนาด 15 mg

4. Price PA, Otsuka AS, Poser JW, et al. Characterization of a γ -carboxyglutamic acid-containing protein from bone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 1447-51.
5. Hauschka PV, Reid ML. Timed appearance of calcium-binding protein containing gamma-carboxyglutamic acid in developing chick bone. *Dev Biol* 1978; 65: 426-34.
6. Binkley NC, Suttie JW. Vitamin K nutrition and osteoporosis. *J Nutr* 1995; 125: 1812-21.

7. Hara K, Akiyama Y, Nakamura T, et al. The inhibitory effect of vitamin K (menatetrenone) on bone resorption may be related to its side chain. *Bone* 1995; 16: 179-84.
8. Akiyama K, Hara K, Tajima T, et al. Effect of vitamin K₂ (menatetrenone) on osteoclast-like cell formation in mouse bone marrow cultures. *Eur J Pharmacol* 1994; 263: 181-5.
9. Kumegawa M, Kameda T. Vitamin K₂ inhibits osteoclast mediated bone resorption *in vitro*. In: Orimo H, editor. *Vitamin K and osteoporosis*. Tokyo: Intermedd inc; 1998. P21-32.
10. Glakay[®] product manual.
11. Akiyama Y, Hara K, Ohkawa I, et al. Effects of menatetrenone on bone loss induced by ovariectomy in rats. *Jpn J Pharmacol* 1993; 62: 145-53.
12. Koshihara Y, Hoshi K, Ishibashi H, et al. Vitamin K₂ promotes 1 α ,25(OH)₂ vitamin D₃-induced mineralization in human periosteal osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 466-73.
13. Koshihara Y, Hoshi K. Vitamin K₂ enhances osteocalcin accumulation in the extracellular matrix of human osteoblasts *in vitro*. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 431-8.
14. Orimo H, Fugita T, Onomura T, et al. Clinical Evaluation of Ea-0167 (Menatetrenone) in the treatment of osteoporosis. *Clin Eval* 1992; 20: 45-100.
15. Hara K, Akiyama Y, Tajima T, et al. Menatetrenone inhibits bone resorption partly through inhibition of PGE₂ synthesis *in vitro*. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 535-42.
16. Kameda T, Miyazawa K, Mori Y, et al. Vitamin K₂ inhibits osteoclastic bone resorption by inducing osteoclast apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 220: 515-9.
17. Ishii M, Shimomura M, Hasegawa J, et al. Studies on pharmacokinetics and bioequivalence of soft capsules of menatetre-none. *Clinical Drugs* 1992; 8(3 suppl.).
18. Ishii M, Shimomura M, Hasegawa J, et al. Study on the metabolism and excretion of menatetrenone (Ea-0167) and the effect of food on menatetrenone absorption. *Jpn Pharmacol Ther* 1995; 23: October 20.
19. Uematsu T, Nagashima S, Niwa M, et al. Effect of dietary fat content on oral bioavailability of menatetrenone in humans. *J Pharmaceu Sciences* 1996; 85: 1012-6.
20. Ishii M, Shimomura M, Hasegawa J, et al. Multiple-dose pharmacokinetic study of soft gelatin capsule of menatetrenone (Ea-0167) in elderly and young volunteers. *Jpn Pharmacol Ther* 1995; 23, October 20.
21. Sano Y, Tadano K, Kaneko K, et al. Distribution of menaquinone-4, a therapeutic agent for osteoporosis; in bone and other tissues of rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 1995; 41: 499-514.
22. Sano Y. Metabolic fate of menatetrenone – absorption, distribution, metabolism, and elimination of ¹⁴C-menatetrenone after single-dose oral administration to rats. *Jpn Pharmacol Ther* 1995; 23: 2659.
23. Product Profile of GLAKAY Capsules 15 mg.
24. Orimo H, Shiraki M, Tomita A, et al. Effects of menatetrenone on the bone and calcium metabolism in osteoporosis: A double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Metab* 1998; 16: 106-12.
25. Iwamoto I, Kosha S, Noguchi S, et al. A longitudinal study of the effect of vitamin K₂ on bone mineral density in postmenopausal women a comparative study with vitamin D₃ and estrogen-progestin therapy. *Maturitas* 1999; 31: 161-4.