

Cerivastatin : A third-generation HMG-CoA reductase inhibitor

Wittaya Tonsuwonnon

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Bangkok 10110, Thailand

การเพิ่มขึ้นของโคเลสเตอรอลในเลือดเป็น risk factor ที่สำคัญในการทำให้เกิดโรคเส้นเลือดหัวใจอุดตัน การลดโคเลสเตอรอลจึงมีความสำคัญในการลดอัตราการตายของผู้ป่วยที่มีโคเลสเตอรอลสูงในเลือด ในการรักษาด้วยยาลดไขมันในเลือด การลดปริมาณ LDL-cholesterol ในพลาสมาเป็นเป้าหมายหลักในการลดระดับโคเลสเตอรอลในร่างกาย ยาในกลุ่ม 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (HMG-CoA reductase inhibitors) หรือที่เรียกกันในปัจจุบันว่า “statins” เป็นยาหลักในการรักษาภาวะโคเลสเตอรอลสูงในเลือดที่รักษาไม่ได้ผลด้วยการควบคุมอาหาร ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ลด LDL-cholesterol ได้เป็นอย่างดี โดยเป็นผลลดเซชจากการยับยั้งการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลที่เซลล์ตับ ในปัจจุบันมีข้อมูลที่ยืนยันว่ายาในกลุ่ม statins สามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยจากโรคเส้นเลือดหัวใจอุดตันได้อย่างเด่นชัดโดยไม่เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยา^{1,2,3}

ยาในกลุ่ม statins ถูกค้นพบว่ามีฤทธิ์ในการลดโคเลสเตอรอลตั้งแต่ปี พ.ศ. 2519 ยาในกลุ่มนี้อาจจัดแบ่งกลุ่มย่อยได้ตามการพัฒนาของยา⁴ ยาในยุคแรกได้แก่ lovastatin, simvastatin และ pravastatin เป็นสารที่ได้จากจุลินทรีย์ lovastatin และ pravastatin ผลิตได้จากเชื้อราโดยตรง ส่วน simvastatin เป็นสาร

กึ่งสังเคราะห์จากเชื้อรา ยาทั้งสามชนิดนี้จึงมีลักษณะเป็น pure enantiomer ตามธรรมชาติ นอกจากนี้ lovastatin และ simvastatin ยังเป็นยาที่มีคุณสมบัติเป็น prodrug คือตัวยาเองไม่ออกฤทธิ์ ต้องถูกเปลี่ยนเป็นสารอีกชนิดหนึ่งก่อน จึงจะออกฤทธิ์ได้ ยาในยุคที่สองเป็นยาสังเคราะห์ที่เป็น racemate ได้แก่ fluvastatin ซึ่งเป็นยาชนิดแรกที่ได้จากการสังเคราะห์ทั้งหมด โดยอาศัยการดัดแปลงจากโครงสร้างของ mevalonolactone ยาในยุคที่สามเป็นยาสังเคราะห์ที่เป็น pure enantiomer ได้แก่ atorvastatin และ cerivastatin

Cerivastatin เป็นอนุพันธ์ของ pyridine ซึ่งผลิตโดยการสังเคราะห์ขึ้นมาทั้งหมด cerivastatin ได้รับการพัฒนาให้มีความจำเพาะต่อเซลล์ตับและออกฤทธิ์ได้ในระดับยาที่ต่ำมาก ทำให้มีความปลอดภัยที่ดีขึ้นและเกิดปฏิกิริยากับยาชนิดอื่นน้อยลง cerivastatin เป็นยาเพียงชนิดเดียวในกลุ่ม statins ที่ใช้รักษาผู้ป่วยโคเลสเตอรอลสูงในเลือดด้วยขนาดยาในระดับไมโครกรัม ส่วนยาอื่นๆจะใช้ในขนาดเป็นมิลลิกรัมขึ้นไป cerivastatin ไม่ได้เป็น prodrug การออกฤทธิ์ของยาเกิดจาก cerivastatin โดยตรงร่วมกับ active metabolites ที่เกิดขึ้น

การออกฤทธิ์

ในการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลภายในเซลล์ต่างๆของร่างกาย สารตั้งต้นคือ acetyl

CoA จะถูกเปลี่ยนเป็น HMG CoA จากนั้นเอนไซม์ HMG-CoA reductase จะเปลี่ยน HMG CoA ให้เป็น mevalonic acid ซึ่งจะเข้าสู่วิถีการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลต่อไป cerivastatin เป็นยาลดไขมันในเลือดที่ออกฤทธิ์เช่นเดียวกับยาอื่นๆในกลุ่ม statins คือยับยั้ง HMG-CoA reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญและเป็น rate-limiting step ในการสังเคราะห์โคเลสเตอรอล⁵

ผลทางเภสัชวิทยา

ผลต่อระดับไขมันในเลือด

เนื่องจากเซลล์ตับต้องใช้โคเลสเตอรอลจำนวนมากในการสังเคราะห์ bile acids เซลล์ตับจึงเป็นตำแหน่งที่สำคัญในการยับยั้งการสังเคราะห์โคเลสเตอรอล ยา statins ทำให้โคเลสเตอรอลในเซลล์ตับลดจำนวนลงจนไม่พอเพียงสำหรับการนำไปสังเคราะห์ bile acids เซลล์ตับจึงต้องนำโคเลสเตอรอลจากที่อื่นมาใช้ โดยเฉพาะแหล่งที่สำคัญคือจากในเลือด เซลล์ตับจะมีกลไกการชดเชยโดยการเพิ่มจำนวน LDL receptors ที่เซลล์เมมเบรนให้มากขึ้น เพื่อดึงโคเลสเตอรอลในรูปของ LDL-cholesterol ออกจากพลาสมาเข้ามาใช้ภายในเซลล์ ผลที่เกิดขึ้นทำให้ระดับโคเลสเตอรอลในเลือดลดลง⁶

Cerivastatin มีความสามารถในการจับกับ HMG-CoA reductase แบบ competitive ความเข้มข้นของ cerivastatin ที่ใช้ในการยับยั้งเอนไซม์ในหลอดทดลองต่ำกว่าความเข้มข้นของยาอื่นๆในกลุ่มเดียวกัน เช่น lovastatin, simvastatin, pravastatin เป็นอย่างมาก⁷

ในการศึกษาผลของยากลุ่ม statins พบว่า cerivastatin มีความแรงมากที่สุดในการยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ที่เป็น membrane-bound ซึ่งแยกได้จาก microsomal fraction ของตับหนู เมื่อเปรียบเทียบค่า IC_{50} (ความเข้มข้นที่ยับยั้งเอนไซม์ได้ 50%) พบว่า cerivastatin มีค่าเป็น 1.3 nM ในขณะที่ simvastatin, lovastatin และ pravastatin มีค่าเป็น 66 nM, 77 nM และ 176 nM ตามลำดับ⁸

Cerivastatin ที่ให้โดยการกินในขนาด 0.002 มก./กก. ทำให้เกิดการยับยั้งการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลที่ตับหนูได้ 50% (ED_{50}) ในขณะที่ ED_{50} ของ lovastatin มีค่าเป็น 0.3 มก./กก. แสดงว่า cerivastatin มีความแรงในการออกฤทธิ์มากกว่า lovastatin ประมาณ 100 เท่า นอกจากนี้ยังพบว่า cerivastatin ออกฤทธิ์ต่อ HMG-CoA reductase และมีผลยับยั้งการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลที่ลำไส้เล็กและอวัยวะได้น้อยกว่าที่ตับถึง 50 เท่า แสดงว่าการออกฤทธิ์ของ cerivastatin มีความจำเพาะต่อเซลล์ตับเป็นอย่างมาก⁷ cerivastatin มีผลในการยับยั้งการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลที่ตับได้นาน 5-7 ชั่วโมง ในขณะที่ lovastatin ออกฤทธิ์ได้นาน 4-6 ชั่วโมง

ในการลดการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลที่เซลล์ตับ ยาในกลุ่ม statins ทำให้เกิดกลไกการชดเชยเพื่อนำโคเลสเตอรอลจากที่อื่นมาใช้ เซลล์ตับจะดึง LDL-cholesterol จากพลาสมาเข้าไปในเซลล์มากขึ้นโดยการเพิ่มปริมาณ LDL receptor จากการศึกษานี้สัตว์ทดลองพบว่า cerivastatin มีผลในการเพิ่ม LDL receptor ที่สัมพันธ์กับการลดระดับ

LDL-cholesterol ในพลาสมา cerivastatin ในขนาด 0.1 มก./กก.สามารถเพิ่มปริมาณของ LDL receptor ที่ตับได้ 90%⁷

ในสุนัขที่ได้รับ cholestyramine ไว้ก่อน การให้ cerivastatin ทางปากในขนาด 0.01-0.1 มก./กก. เป็นเวลา 20 วัน ให้ผลในการลด total cholesterol มากหรือน้อยขึ้นกับขนาดยาที่ให้ โดยมีผลเต็มที่ลดลงได้ถึง 59% ของระดับเริ่มต้น นอกจากนี้ยังสามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ถึง 77% ของระดับเริ่มต้นด้วย⁷

ในสุนัขปกติ การให้ cerivastatin ในขนาด 0.1 มก./กก. เป็นเวลา 13 สัปดาห์สามารถลดระดับ total cholesterol ได้ 41% ลดระดับ LDL-cholesterol ได้ 52% และลดระดับ VLDL-cholesterol ได้ 23% นอกเหนือจากผลในการลดโคเลสเตอรอลอย่างเด่นชัด ยังพบผลในการลดไตรกลีเซอไรด์ด้วย โดยลดได้ประมาณ 24% เมื่อพิจารณาอัตราส่วนระหว่าง HDL-cholesterol และ LDL-cholesterol ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญในการเกิดภาวะไขมันอุดตันในเส้นเลือด พบว่า cerivastatin ในขนาด 0.1 มก./กก. เพิ่ม HDL:LDL ratio จาก 6.4 เป็น 11.6 (เพิ่มขึ้น 80%)⁷

ผลอื่นๆ

การเคลื่อนตัว (migration) และการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือดมีบทบาทสำคัญในการเกิดภาวะไขมันอุดตันในเส้นเลือด จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า cerivastatin มีผลยับยั้งการเจริญของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบได้ 50% ผลที่เกิดขึ้นนี้สัมพันธ์กับการยับยั้งการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลประมาณ 80-90%⁹

ในการทดลองกับกระต่ายที่ได้รับอาหารที่มีโคเลสเตอรอลสูง (0.2%) เป็นเวลา 9 สัปดาห์ ระดับโคเลสเตอรอลในเลือดสูงขึ้นถึง 700 มก./ดล. (กลุ่มที่ได้รับอาหารปกติมีระดับโคเลสเตอรอลต่ำกว่านี้ 18 เท่า) เมื่อได้รับการรักษาด้วย cerivastatin ระดับโคเลสเตอรอลจะลดลง 50% การลดลงของระดับโคเลสเตอรอลนี้เกิดขึ้นร่วมกับการลดลงของการสะสม cholesterol ester ที่ผนังหลอดเลือด⁷

เภสัชจลนศาสตร์

ลักษณะโดยรวมทางเภสัชจลนศาสตร์ของ cerivastatin คือ เมื่อให้ยาโดยการกิน ยาจะถูกดูดซึมได้เร็วและสมบูรณ์ เกิด first-pass metabolism ในปริมาณสูง ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับได้เป็น active metabolites และมีปริมาณยาในเนื้อเยื่อตับมากกว่าอวัยวะอื่น ๆ¹⁰

Cerivastatin ส่วนใหญ่ถูกขจัดโดยเอนไซม์ Cytochrome P450 ชนิด 2C8 และ 3A4 ที่ตับ¹¹ การขจัดยาเป็นแบบ demethylation และ hydroxylation เปลี่ยน cerivastatin ให้เป็น active metabolites ได้แก่ M1 และ M23 ตามลำดับ จากนั้น M1 จะถูก hydroxylated และ M23 จะถูก demethylated กลายเป็น active metabolite อีกตัวหนึ่งคือ M24 ปริมาณยา cerivastatin ที่เข้าสู่ร่างกายประมาณ 30% ถูกขจัดที่ไตในรูปของเมแทบอไลต์ ส่วนที่เหลือขจัดออกทางอุจจาระ

การให้ cerivastatin ขนาด 0.2 มก. โดยการกินในอาสาสมัครสุขภาพดี เปรียบเทียบกับการให้ยาทางหลอดเลือดดำในขนาด 0.1 มก. พบว่า absolute bioavailability ของ cerivastatin มีค่าเป็น 60% เมื่อให้ยาโดยการกินระดับยาถึงจุดสูงสุดที่เวลา 2.5-3 ชั่วโมง

ได้ระดับความเข้มข้นในพลาสมาสูงสุดประมาณ 0.002 มก./ลิตร พื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้น-เวลา (AUC) มีค่าประมาณ 0.01 มก. x ชั่วโมง/ลิตร ยามีค่าครึ่งชีวิตของการดูดซึมประมาณ 1-2 ชั่วโมง ภายใน 6 ชั่วโมงยาจะถูกดูดซึมได้มากกว่า 80% ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาในร่างกายอยู่ในช่วง 1.5-2.4 ชั่วโมง total body clearance มีค่า 13 ลิตร/ชั่วโมง และมีปริมาตรการกระจายประมาณ 0.3 ลิตร/กก.¹²

จากการที่ยาส่วนใหญ่ถูกขจัดที่ตับ โดยมีค่า total clearance 13 ลิตร/ชั่วโมง ร่วมกับข้อมูลจากการศึกษาโดยใช้ cerivastatin ที่ติดฉลากรังสี ซึ่งพบว่ายาถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายมากกว่า 98% การที่ absolute oral bioavailability ของ cerivastatin มีค่าเพียง 60% จึงมีสาเหตุจาก first-pass metabolism เป็นส่วนใหญ่

ในส่วนของปริมาตรการกระจายยาที่มีค่าต่ำเพียง 0.3 ลิตร/กก. มีสาเหตุเนื่องมาจากยามีการกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆ น้อย ยกเว้นที่ตับ ร่วมกับการที่ยาจับกับโปรตีนในพลาสมามากถึง 99%

เชื้อชาติ อายุ เพศ อาหารและเวลาที่กินยาไม่มีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ cerivastatin^{13,14} การให้ cerivastatin ร่วมกับ cimetidine หรือ magnesium/aluminium hydroxide พบว่าไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ cerivastatin¹⁵ cholestyramine ซึ่งใช้ร่วมกับยากลุ่ม statins ในการลดไขมันในเลือด มีผลลด bioavailability ของ cerivastatin ประมาณ 21% เมื่อให้ยาพร้อมกัน แต่ไม่มีผลต่อการรักษาเมื่อให้ยาห่างกันอย่างน้อย 1 ชั่วโมง¹⁶ erythromycin มีผลยับยั้งเมตาบอลิซึม

ของ cerivastatin โดยทำให้ AUC เพิ่มขึ้น 21% และค่าครึ่งชีวิตเพิ่มขึ้น 10% อย่างไรก็ดี ผลเปลี่ยนแปลงในระดับนี้ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาของ cerivastatin¹⁷

การให้ cerivastatin ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ digoxin และ warfarin ซึ่งแตกต่างจากยา statins บางชนิดที่มีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ digoxin¹⁸ และ warfarin¹⁹ ซึ่งทำให้ต้องปรับขนาดยาหรือควบคุมผลของการใช้ยาเหล่านี้อย่างใกล้ชิด

การศึกษาในผู้ป่วยโรคไต ซึ่งการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตไม่มีผลที่สำคัญทางคลินิกต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ cerivastatin และเมตาบอลิซึม²⁰ โดยทั่วไปจึงไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต อย่างไรก็ดีในผู้ป่วยที่มีการสูญเสียการทำงานของไตมาก (creatinine clearance น้อยกว่า 30 มล./นาที) ควรให้ยาดด้วยความระมัดระวังโดยเฉพาะในระยะเริ่มต้น

ผลการรักษา

ในผู้ป่วย 319 รายที่เป็น type IIa hypercholesterolemia การรักษาด้วย cerivastatin ในขนาด 0.2 มก./วัน ลด LDL-cholesterol ได้ถึง 30% ระดับ total cholesterol และไตรกลีเซอไรด์ลดลง 22% และ 12% ตามลำดับ ในขณะที่ HDL-cholesterol เพิ่มขึ้น 5% ผลเบื้องต้นปรากฏให้เห็นภายใน 1 สัปดาห์ และผลเต็มที่เกิดขึ้นเมื่อใช้ยาได้ 3 สัปดาห์ การให้ยารวันละครั้งในช่วงเย็นหรือก่อนนอน ให้ผลในการลดโคเลสเตอรอลได้ดีกว่าการให้ยารวันละ 2 ครั้ง²¹

ในการศึกษาผู้ป่วย type IIb hypercholesterolemia จำนวน 751 คน ที่ใช้

ยา cerivastatin ในขนาด 0.1, 0.2 และ 0.3 มก./วัน เป็นเวลา 16 สัปดาห์ พบว่า LDL-cholesterol ลดลง 15.1, 23.0 และ 24.2% ตามลำดับ ส่วนไตรกลีเซอไรด์ลดลง 14.8, 11.7 และ 20.3% ตามลำดับ ประสิทธิภาพของ cerivastatin ดำรงอยู่หลังใช้ยาต่อไปอีก 1 ปี ในการศึกษาเดียวกัน ผลจากการใช้ยา gemfibrozil ในขนาด 1,200 มก./วัน สามารถลด LDL-cholesterol ลง ได้ 7.5% และลดไตรกลีเซอไรด์ได้ 50.3%²²

การศึกษาทางคลินิกใน phase II และ III ของ cerivastatin ในผู้ป่วยที่เป็น primary hypercholesterolemia จำนวนมากกว่า 2,700 ราย โดยมากกว่า 1,000 รายใช้ยาจนถึง 1 ปี²³ ขนาดยาที่ใช้ 0.025-0.4 มก./วัน เปรียบเทียบกับยาหลอกหรือยาเปรียบเทียบกับออกฤทธิ์ชนิดอื่น พบว่า cerivastatin เมื่อให้เป็นเวลา 8 สัปดาห์ขึ้นไปสามารถลด LDL-cholesterol ได้ 14.2-36.1% มากหรือน้อยตามขนาดยา ในขนาด 0.025-0.2 มก./วัน ได้ผลในการลด LDL-cholesterol 14.2-28.2% ขนาด 0.3 และ 0.4 มก./วัน ลด LDL-cholesterol ได้ 31.3 และ 36.1% ตามลำดับ การลด LDL-cholesterol เกิดขึ้นรวมกับการลด total cholesterol โดยเมื่อใช้ในขนาด 0.4 มก./วันจะลด total cholesterol ได้ 26.8% cerivastatin ทำให้ HDL-cholesterol เพิ่มขึ้น 4-8% ซึ่งเป็นผลที่เหมือนกับยาอื่นๆ ในกลุ่ม statins การเพิ่มขึ้นนี้ไม่สัมพันธ์โดยตรงกับขนาดยา ส่วนความสามารถในการลดไตรกลีเซอไรด์ของ cerivastatin สัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์เริ่มต้น ในผู้ป่วยที่มีระดับพลาสมาไตรกลีเซอไรด์เริ่มต้นมากกว่า 250

มก./ดล. cerivastatin ในขนาด 0.4 มก./วัน สามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ 36%

ผลของ cerivastatin ในขนาด 0.2 มก./วัน ที่สามารถลด LDL-cholesterol ได้ 28% อยู่ในระดับเดียวกับ pravastatin ในขนาด 40 มก./วัน ในการศึกษา WOSCOPS¹ และ CARE² ในขณะที่ LDL-cholesterol ลดลงได้ 36% จากการใช้ cerivastatin ขนาด 0.4 มก./วัน เปรียบเทียบได้กับ simvastatin ขนาด 20-40 มก./วัน จากการศึกษา 4S³ WOSCOP เป็นการศึกษาผลของยาแบบ primary coronary prevention ส่วน CARE และ 4S เป็นการศึกษาผลของยาแบบ secondary coronary prevention ผลการศึกษาทั้งสามกลุ่มนี้มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการเลือกใช้ยา statins ในการรักษาผู้ป่วยไขมันในเลือดสูง เนื่องจากผลการศึกษาก่อนหน้านี้ของยาลดไขมันในเลือดบางกลุ่ม ไม่สามารถแสดงให้เห็นผลในการลดอัตราการตายจากทุกสาเหตุลงได้ แม้ว่าจะลดอัตราการตายจากการเกิดโรคเส้นเลือดหัวใจอุดตันก็ตาม ผลดังกล่าวชี้ให้เห็นว่าการให้ยาอาจมีผลไม่พึงประสงค์บางประการที่กลับไปเพิ่มการตายจากสาเหตุอื่น ผลการศึกษาจาก WOSCOP, CARE และ 4S จึงเป็นผลการศึกษาที่สำคัญในการชี้ให้เห็นเป็นครั้งแรกว่ายากลุ่ม statins ไม่เพียงแต่ลดอัตราเสี่ยงของการป่วยและตายจากโรคเส้นเลือดหัวใจอุดตันเท่านั้น ยังสามารถลดอัตราเสี่ยงของการตายจากทุกสาเหตุลงได้ด้วย

ในการออกฤทธิ์ลด LDL-cholesterol cerivastatin แสดงลักษณะ log-linear dose-response เช่นเดียวกับยาอื่นๆในกลุ่ม statins โดยเมื่อเพิ่มขนาดยาเป็นสองเท่า จะสามารถลด LDL-cholesterol ได้มากขึ้นประมาณ

6%²³ จากการคาดคะเนผลการออกฤทธิ์ของ cerivastatin ชี้ว่า ผลของยาน่าจะเพิ่มขึ้นอีกเมื่อเพิ่มขนาดยาเกินกว่า 4 มก./วัน มีรายงานที่แสดงให้เห็นว่าการให้ยาในขนาด 8 มก./วัน ให้ผลในการลด LDL-cholesterol ได้ 44% ซึ่งเป็นผลที่ใกล้เคียงกับการใช้ยา statins ชนิดอื่นๆในขนาดสูง²⁴

ผลไม่พึงประสงค์

ผลการวิเคราะห์ความปลอดภัยของ cerivastatin ที่ได้จากการศึกษาใน phase II และ III ในผู้ป่วยกว่า 3,000 รายพบว่าผลไม่พึงประสงค์ของยาที่พบบ่อยลำดับแรก คือ flu syndrome, headache, pharyngitis, rhinitis, abdominal pain, diarrhea, back pain, sinusitis, arthralgia และ myalgia โดยผลไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยสุดได้แก่ flu syndrome ซึ่งมีอุบัติการณ์การเกิด 6.3% ส่วนในอันดับสิบคือ myalgia มีอุบัติการณ์การเกิด 2%²³ เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง cerivastatin ยาหลอกและยาเปรียบเทียบกับออกฤทธิ์ชนิดอื่นพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ในอุบัติการณ์ของการเกิดผลไม่พึงประสงค์

ในด้านการทนต่อยาพบว่าการใช้ cerivastatin ในขนาด 0.025-0.4 มก./วัน ไม่แตกต่างจากการใช้ยา lovastatin, simvastatin, gemfibrozil และยาหลอก ประมาณ 1.6% ของผู้ป่วยต้องหยุดใช้ยาเนื่องจากผลไม่พึงประสงค์ของ cerivastatin ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาเปรียบเทียบกับออกฤทธิ์ชนิดอื่นและยาหลอก ต้องหยุดใช้ยา 3.2 และ 2.2% ตามลำดับ ส่วนการหยุดใช้ยาในระหว่างการรักษาเป็นระยะเวลานานพบว่า สำหรับ

cerivastatin เป็น 1.9-4.7% ในขณะที่การใช้ยาเปรียบเทียบกับชนิดอื่น เป็น 3%

ผลไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงที่สุดซึ่งพบได้จากการใช้ยาในกลุ่ม statins คือ hepatotoxicity และ myotoxicity ผลต่อตับอาจตรวจได้จากการเพิ่มขึ้นของ serum transaminase ซึ่งส่วนใหญ่ยา statins ทำให้ transaminase เพิ่มขึ้นแบบชั่วคราว ข้อมูลที่ได้จากผลการศึกษาที่รวบรวมจากผู้ป่วยจำนวนมาก พบว่า cerivastatin ไม่มีความแตกต่างในการเพิ่มระดับของ alanine transaminase หรือ aspartate transaminase เมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม statins ชนิดอื่นหรือเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วยที่ใช้ cerivastatin ขนาดต่ำจนถึง 0.4 มก./วัน พบว่าการเพิ่มขึ้นของ transaminase ไม่สัมพันธ์กับขนาดยา ดังนั้นจึงไม่น่ามีพิษต่อตับในลักษณะ dose-dependent toxicity ส่วนการเพิ่มขึ้นของ creatine kinase ที่บ่งชี้ถึง myotoxicity ก็เป็นไปในทำนองเดียวกันคือไม่แตกต่างจากยาเปรียบเทียบกับยาหลอก และไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มขนาดยา

การบริหารยา

ผู้ป่วยควรได้รับการควบคุมอาหารโดยกินอาหารที่มีโคเลสเตอรอลต่ำก่อนที่จะให้การรักษาด้วยยา การควบคุมอาหารควรกระทำต่อไปแม้ว่าจะได้เริ่มใช้ cerivastatin แล้ว

ในการใช้ยา ควรเริ่มต้นจากขนาดต่ำ โดยใช้ในขนาด 0.1 มก.วันละครั้งในตอนเย็นหรือก่อนนอน อาจให้ยาเพิ่มขึ้นครั้งละ 0.1 มก. จนได้ 0.3 มก.ต่อวัน ขนาดยาควรปรับให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายตามเป้าหมายในการรักษาและการตอบสนองของผู้ป่วย

การกินยาสามารถกินก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ เนื่องจากอาหารไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา

สรุป

Cerivastatin เป็นยาลดไขมันในเลือด ชนิดใหม่ จัดเป็น third-generation ของยาในกลุ่ม statins ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง HMG-CoA reductase มีลักษณะเด่นคือออกฤทธิ์ได้ในระดับยาที่ต่ำมากและมีความจำเพาะเจาะจงต่อ

การสังเคราะห์โคเลสเตอรอลของเซลล์ตับ ในด้านเภสัชจลนศาสตร์ ยาถูกดูดซึมได้ดีเมื่อให้โดยการกิน และถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับให้ metabolite ที่ยังมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา จากคุณสมบัติของยาในด้านต่างๆ ทำให้สามารถลดระดับโคเลสเตอรอลในเลือดได้เป็นอย่างดี และสามารถลดไตรกลีเซอไรด์ร่วมไปด้วย โดยเกิดผลไม่พึงประสงค์น้อยมากและเกิดปัญหาน้อยในด้าน ปฏิกริยาระหว่างยา

เอกสารอ้างอิง

1. Shepherd J, Cobbe SM, Ford CG, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
2. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
3. Pedersen TR, and the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
4. Farnier M, Davignon J. Current and future treatment of hyperlipidemia: the role of statins. *Am J Cardiol* 1998; 82: 3J-10J.
5. Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1988; 319: 24-33.
6. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
7. Bishoff H, Angerbauer R, Bender J, et al. Cerivastatin : pharmacology of a novel synthetic and highly active HMG-CoA reductase inhibitor. *Atherosclerosis* 1997; 135: 119-30.
8. Bishoff H, Angerbauer R, Boberg M, et al. Cerivastatin: high enzyme affinity and active metabolites contribute to its high pharmacological activity. *Atherosclerosis* 1997; 130(suppl): 25.
9. Corsini A, Arnaboldi L, Raiteri M, et al. Effect of the new HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin (BAY W 6228) on migration, proliferation and cholesterol synthesis in arterial myocytes. *Pharmacol Res* 1996; 33: 55-61.
10. Steinke W, Yamashita S, Tabei M, et al. Cerivastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase: pharmacokinetics in rats and dogs. *Jpn Pharmacol Ther* 1996; 24(suppl 9): S1217-37.
11. Muck W. Rational assessment of the interaction profile of cerivastatin supports its low propensity for drug interactions. *Drugs* 1998; 56(suppl1): 15-23.
12. Muck W, Ritter W, Ochmann K, et al. Absolute and relative bioavailability of the HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 255-60.
13. Lettieri J, Krol G, Mazzu A, et al. Effect of age and gender on the steady-state pharmacokinetics of cerivastatin [abstract]. *Pharm Res* 1993; 10(suppl): S338.
14. Mazzu A, Lettieri J, Heller AH, et al. Pharmacokinetics of cerivastatin administration with and without food in the morning and evening [abstract]. *Atherosclerosis* 1997; 130(suppl): S29.
15. Muck W, Ritter W, Dietrich H, et al. Influence of the antacid Maalox and the H₂-antagonist cimetidine on the pharmacokinetics of cerivastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 261-4.
16. Muck W, Ritter W, Frey R, et al. Influence of cholestyramine on the pharmacokinetics of cerivastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 250-4.

17. Ritter W, Frey R, Krol G, et al. Rivastatin single dose pharmacokinetics [abstract]. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 210.
18. Lettieri J, Krol G, Mazzu, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between cerivastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, and digoxin [abstract]. *Atherosclerosis* 1997; 130(suppl): 29.
19. Schall R, Muller FO, Hundt HKL, et al. No pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions between rivastatin and warfarin. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 306-13.
20. Vormfelde SV, Gleiter CH, Freudenthaler S, et al. Pharmacokinetics of single dose cerivastatin in subjects with normal and impaired renal function [abstract]. *Atherosclerosis* 1997; 130(suppl): 33.
21. Stein E, Sprecher D, Allenby KS, et al. Cerivastatin, a new potent synthetic HMG-CoA reductase inhibitor: effect of 0.2 mg daily in subjects with primary hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1997; 2: 7-16.
22. Farnier M, the cerivastatin study group. Cerivastatin in the treatment of mixed hyperlipidemia: the RIGHT study. *Am J Cardiol* 1998; 82: 47J-51J.
23. Stein E. Cerivastatin in primary hyperlipidemia: a multicenter analysis of efficacy and safety. *Am J Cardiol* 1998; 82: 40J-46J.
24. Stein EA, Isaacsohn J, Stoltz R, et al. Efficacy and safety of 0.8 mg dosage of cerivastatin, a novel HMG-CoA reductase inhibitor [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 281A.