



วารสาร ไทยไกลชียนิเพนธ์

ปีที่ 1 ฉบับที่ 4 ตุลาคม 2547 (หน้า 9-19)

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



ยาใหม่ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง

Rosuvastatin New Drug for Hyperlipidemia: Rosuvastatin

รหัส 1-000-SPU-000-0410-02

จำนวน 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2547

วันที่หมดอายุ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2549

ภญ. ผศ. ดร. นลินี พูลทรัพย์*

ภญ. ผศ. จันทนา บุรณะโอสถ**

ภาควิชาเภสัชกรรม* ภาควิชาเภสัชเคมี** คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เพื่อเข้าใจถึงคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา พิษวิทยา อาการอันไม่พึงประสงค์ ข้อดีและข้อเสีย และการนำมาใช้ทางคลินิก ของยาใหม่สำหรับรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง

บทคัดย่อ

rosuvastatin เป็นยาสังเคราะห์ตัวใหม่ในกลุ่ม statins ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ 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

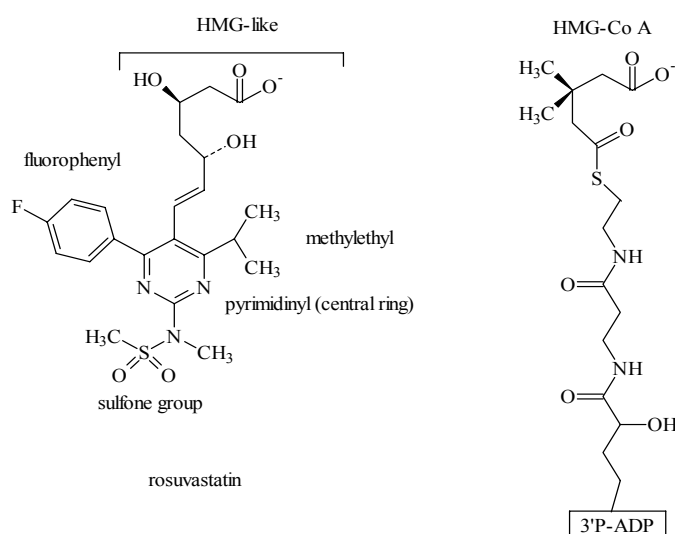
ภาวะไขมันในเลือดสูง (Hyperlipidemia) คือภาวะที่ร่างกายมีระดับคอเลสเตอรอล (cholesterol) ฟอสโฟลิปิด (phospholipid) หรือ ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) ในเลือดสูงกว่าปกติ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบหรืออุดตัน ภาวะไขมันในเลือดสูงสามารถรักษาด้วยการไม่ใช้ยาและการใช้ยา วิธีการไม่ใช้ยา 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 เป็นยาที่ได้จากเชื้อราและยากึ่งสังเคราะห์ 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 rosuvastatin ⁽¹⁾

บทความนี้กล่าวถึง rosuvastatin ในแง่คุณสมบัติทางเคมีเภสัชวิทยา เภสัชจลนศาสตร์ ข้อดีและข้อเสีย และผลการศึกษาทางคลินิก

สูตรโครงสร้างทางเคมีและเภสัชวิทยา

กลไกหลักในการลดระดับ LDL-C ของ rosuvastatin และ statin อื่นๆ คือ การยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน HMG-CoA เป็น mevalonic acid ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล ระดับคอเลสเตอรอลที่ลดลงภายในเซลล์ทำให้ตับเพิ่มการสร้าง 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 ทุกตัวจับกับเอนไซม์ HMG-CoA reductase ด้วยส่วนโครงสร้างที่คล้ายกับ HMG (HMG-like moiety) ได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อน นอกจากนี้โครงสร้างส่วนที่แตกต่างจาก HMG-CoA ทำให้ statins จับกับ amino acid residue ของเอนไซม์ได้ดีกว่า HMG-CoA ⁽²⁾

โครงสร้างที่แตกต่างกันของ statins ทำให้ความแรงของการจับกับ amino acid residue ตำแหน่งต่างๆ แตกต่างกัน และจากการศึกษาโครงสร้าง 3 มิติด้วยเทคนิค X-ray crystallography พบว่า rosuvastatin atorvastatin cerivastatin และ fluvastatin มีหมู่ fluorophenyl เกิดอันตรกิริยากับเอนไซม์ที่ Arg⁵⁹⁰ residue ได้เหมือนกัน แต่ rosuvastatin และ atorvastatin สามารถสร้างพันธะไฮโดรเจนกับ Ser⁵⁶⁵ residue ด้วยส่วนที่แตกต่างจาก statin ตัวอื่นคือหมู่ sulfone และหมู่ carbonyl oxygen atom ตามลำดับ นอกจากนี้หมู่ sulfone ของ rosuvastatin ยังเกิดอันตรกิริยากับเอนไซม์ที่ Arg⁵⁶⁸ residue ได้ในขณะที่ atorvastatin ไม่สามารถจับกับ amino acid residue นี้ได้ rosuvastatin จึงจับกับเอนไซม์ได้ดีกว่า statin ตัวอื่นๆ ⁽²⁾ และจากการศึกษาเซลล์ตับของหนู พบว่า rosuvastatin มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลได้มากกว่า atorvastatin simvastatin cerivastatin fluvastatin และ pravastatin ^(3,4)

เภสัชจลนศาสตร์ ⁽⁵⁻⁸⁾

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

88% ของ rosuvastatin จะจับกับโปรตีนในเลือด ยา มีปริมาตรการกระจายที่ภาวะคงที่ 134 ลิตร การกำจัดยาโดยการเมแทบอลิซึมที่ตับเกิดขึ้นน้อยมากโดยผ่าน CYP2C9 และ CYP2C19 rosuvastatin ไม่ถูกเมแทบอลิซึมโดย CYP3A4 และ CYP2D6 จึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นได้น้อยกว่าเมื่อเทียบกับยา statin ตัวอื่นๆ 90% ของยาถูกกำจัดออกทางน้ำดี และขับออกทางอุจจาระ อีก 10% ขับออกทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงเป็นส่วนใหญ่

ค่าครึ่งชีวิตของยา มีค่าประมาณ 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 โดยมีระยะเวลาศึกษา 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 ได้ตามเกณฑ์ของ ATP-III ในแต่ละกลุ่มเท่ากับ 84% 82% และ 72% ตามลำดับ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม โดยอาการที่พบบ่อยได้แก่ ท้องผูก ท้องอืด คลื่นไส้ และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ⁽⁹⁾

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 ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน⁽¹⁰⁾

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% และเมื่อเปรียบเทียบยาทั้งสองตัวที่ขนาดยา

เดียวกัน 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 ของการให้ยา เฉพาะ rosuvastatin ในขนาดสูง (40 และ 80 มิลลิกรัม) เท่านั้นที่มีผลเพิ่มระดับ HDL-C ได้มากกว่า atorvastatin⁽¹¹⁾

จากการเปรียบเทียบระหว่าง rosuvastatin และ pravastatin หรือ simvastatin ในการศึกษาแบบ randomized, double-blind study ในผู้ป่วย hypercholesterolemia (fasting LDL-C ≥ 160 และ < 250 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร และ 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 ≥ 160 และ < 250 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร และ triglyceride < 400 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร) จำนวน 2431 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 ลดลงจากเดิม

อย่างมากภายในเวลา 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 และคลื่นไส้⁽¹⁴⁾

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 ซึ่งผลที่ได้ไม่แตกต่างจากยาหลอก⁽¹⁵⁾

ผลการศึกษาทางคลินิกของ rosuvastatin แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาทางคลินิกของ rosuvastatin

ผู้แต่ง (เอกสารอ้างอิง)	รูปแบบ การศึกษา	ผู้ป่วยที่ศึกษา	ขนาดยาที่ใช้ (มิลลิกรัม/วัน)	จำนวน ผู้ป่วยที่ ศึกษา	ระยะเวลา การศึกษา	ผลการศึกษา
Davidson et al. [9]	DB-P	Hypercholesterolemia type IIa หรือ IIb	Rosuvastatin 5, 10 มิลลิกรัม atorvastatin 10 มิลลิกรัม หรือ ยาหลอก	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 hypercholesterolemia	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

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาทางคลินิกของ rosuvastatin (ต่อ)

ผู้แต่ง (เอกสารอ้างอิง)	รูปแบบ การศึกษา	ผู้ป่วยที่ศึกษา	ขนาดยาที่ใช้ (มิลลิกรัม/วัน)	จำนวน ผู้ป่วย ที่ศึกษา	ระยะเวลา การศึกษา	ผลการศึกษา
Schneck et al. [11]	DB-P	Hypercholesterolemia	Rosuvastatin 5, 10, 20, 40 หรือ 80 มิลลิกรัม หรือ atorvastatin 10, 20, 40 หรือ 80 มิลลิกรัม	374	6 สัปดาห์	ในขนาดยาที่เท่ากัน rosuvastatin ลดระดับ LDL-C total cholesterol non-HDL-C และ Apo-B ได้ดีกว่า atorvastatin เฉพาะ rosuvastatin 40 และ 80 มิลลิกรัมเพิ่มระดับ HDL-C ได้ดีกว่า atorvastatin
Paoletti et al. [12]	DB-P	Hypercholesterolemia	Rosuvastatin 5 หรือ 10 มิลลิกรัม หรือ pravastatin 20 มิลลิกรัม หรือ simvastatin 20 มิลลิกรัม	502	12 สัปดาห์	Rosuvastatin ลดระดับ LDL-C total cholesterol และ Apo-B ได้ดีกว่า pravastatin และ simvastatin

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาทางคลินิกของ rosuvastatin (ต่อ)

ผู้แต่ง (เอกสารอ้างอิง)	รูปแบบ การศึกษา	ผู้ป่วยที่ศึกษา	ขนาดยาที่ใช้ (มิลลิกรัม/วัน)	จำนวน ผู้ป่วย ที่ศึกษา	ระยะเวลา การศึกษา	ผลการศึกษา
Jones et al. [13]	Open-label	Hypercholesterolemia	Rosuvastatin 10, 20, 40 หรือ 80 มิลลิกรัมหรือ atorvastatin 10, 20, 40 หรือ 80 มิลลิกรัม หรือ simvastatin 10, 20, 40 หรือ 80 มิลลิกรัม หรือ pravastatin 10, 20 หรือ 40 มิลลิกรัม	2431	6 สัปดาห์	rosuvastatin ลดระดับ LDL-C และ total cholesterol ได้ดีกว่า atorvastatin pravastatin และ simvastatin rosuvastatin ลดระดับ triglyceride ได้ดีกว่า pravastatin และ simvastatin
Olsson et al. [14]	DB-P	Hypercholesterolemia	12 สัปดาห์แรก rosuvastatin 5 หรือ 10 มิลลิกรัม หรือ atorvastatin 10 มิลลิกรัม 40 สัปดาห์ต่อมาปรับขนาดยาโดยขึ้นกับระดับ LDL-C ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 80 มิลลิกรัม	412	52 สัปดาห์	ที่ 12 สัปดาห์ rosuvastatin ลดระดับ LDL-C และ total cholesterol ได้ดีกว่า atorvastatin ผลที่มีต่อ HDL-C triglyceride และ Apo-AI ไม่แตกต่างกัน ที่ 52 สัปดาห์ rosuvastatin ลดระดับ LDL-C ได้ดีกว่า atorvastatin

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาทางคลินิกของ rosuvastatin (ต่อ)

ผู้แต่ง (เอกสารอ้างอิง)	รูปแบบ การศึกษา	ผู้ป่วย ที่ศึกษา	ขนาดยาที่ใช้ (มิลลิกรัม/วัน)	จำนวน ผู้ป่วย ที่ศึกษา	ระยะเวลา การศึกษา	ผลการศึกษา
Hunninghake et al. [15]	DB-P	Hypertriglyceridemia	Rosuvastatin 5, 10, 20, 40 หรือ 80 มิลลิกรัม หรือยา หลอก	156	6 สัปดาห์	rosuvastatin ลดระดับ triglyceride LDL-C และ เพิ่มระดับ HDL-C ได้ ดีกว่ายาหลอก ยกเว้น rosuvastatin 5 มิลลิกรัมที่ ให้ผลไม่แตกต่างจากยา หลอก

DB-P = double-blind, parallel

รูปแบบยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มขนาด 10 20 และ 40 มิลลิกรัม ในรูปเกลือของแคลเซียม (rosuvastatin calcium) สามารถรับประทานยาทั้งในตอนเช้าและตอนเย็น และสามารถรับประทานพร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้

ข้อบ่งใช้และขนาดที่ใช้

ผู้ป่วย hypercholesterolemia-primary heterozygous และ mixed dyslipidemia-Fredrickson type IIa และ IIb โดยทั่วไปเริ่มใช้ยาขนาดวันละ 10 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด myopathy อาจเริ่มใช้ยาในขนาดวันละ 5 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดเกินกว่า 190 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และในผู้ป่วยที่ต้องลดระดับไขมันในเลือดอย่างเข้มงวดอาจเริ่มด้วยขนาดวันละ 20 มิลลิกรัม ผู้ป่วย homozygous familial hypercholesterolemia เริ่มต้นด้วยขนาดวันละ 20 มิลลิกรัม ขนาดยาสูงสุดคือ 40 มิลลิกรัม โดยอาจใช้ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดตัวอื่นๆ ผู้ป่วย hypertriglyceridemia เริ่มด้วยขนาดวันละ 10 มิลลิกรัม ควรติดตามระดับไขมันในเลือด 2-4 สัปดาห์หลังจากเริ่มใช้ยาและหลังจากปรับขนาดยา

ในผู้ที่ใช้ยา cyclosporine ร่วมด้วย ควรได้รับยา rosuvastatin ไม่เกินวันละ 5 มิลลิกรัม และไม่ควรใช้ยา rosuvastatin เกินกว่าวันละ 10 มิลลิกรัมในผู้ที่ใช้ gemfibrozil ร่วมด้วย⁽¹⁶⁾

ผู้ป่วยที่ตับหรือไตทำงานบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลางไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา สำหรับผู้ที่ไตทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง (creatinine clearance < 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) ที่ไม่ได้รับการฟอกเลือด ให้เริ่มใช้ยาในขนาดวันละ 5 มิลลิกรัม สามารถปรับเพิ่มขนาดยาได้แต่ไม่เกินวันละ 10 มิลลิกรัม สำหรับผู้ที่ตับทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง (Child-Pugh score 8 และ 9) พบว่าระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นสองเท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่มี Child-Pugh score ต่ำกว่า^(16,17)

อาการไม่พึงประสงค์

เมื่อใช้ยา rosuvastatin ในขนาดวันละ 10-80 มิลลิกรัม ผู้ป่วยสามารถทนยาได้ดี และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างจากยา atorvastatin pravastatin และ simvastatin (9,10,13,14)

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับระบบต่างๆ ของร่างกาย ได้แก่ ระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ปวดศีรษะ (5%) อ่อนเพลีย (3%) ระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง (3%) ท้องเสีย (3%) คลื่นไส้ (3%) และท้องผูก (2%) ไตและระบบทางเดินปัสสาวะ เช่น ไตวาย (น้อยกว่า 1%) proteinuria และ hematuria ซึ่งพบได้ในผู้ที่ใช้ยาขนาดเกินกว่าวันละ 80 มิลลิกรัม ระบบทางเดินหายใจ เช่น flu-like symptoms และ pharyngitis และระบบกล้ามเนื้อ เช่น ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (myalgia) ซึ่งพบได้ใน 5% ของผู้ที่ใช้ยา ส่วน myopathy เกิดขึ้นได้ 0.2% ในผู้ที่ใช้ยาในขนาด 80 มิลลิกรัม (16)

อันตรกิริยาของยา (4, 17)

เนื่องจาก rosuvastatin ถูกเมแทบอลิต์ที่ตับน้อยมากและเกิดขึ้นอย่างช้าๆ โดยผ่าน CYP2C9 และ CYP2C19 และไม่ถูกเมแทบอลิต์โดย CYP3A4 และ CYP2D6 การเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นที่ถูกเมแทบอลิต์โดยตับจึงมีโอกาสดังกล่าวเกิดขึ้นน้อย

การใช้ยาร่วมกับ warfarin อาจทำให้ค่า INR สูงขึ้น จึงควรติดตามค่า INR เมื่อเริ่มใช้ยา ปรับเปลี่ยนขนาดยา หรือเมื่อหยุดยา rosuvastatin

การใช้ยาร่วมกับ gemfibrozil ทำให้ระดับยาสูงสุดในเลือดและพื้นที่ใต้กราฟระดับยาในเลือด-เวลาเพิ่มขึ้น

การใช้ยาร่วมกับยาลดกรด จะทำให้การดูดซึมยาลดลง 50% แต่ไม่พบว่ามีอันตรกิริยาที่สำคัญกับยาเม็ดคุมกำเนิด digoxin และ fenofibrate

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้

การใช้ยา rosuvastatin ควรระมัดระวังในผู้ที่แพ้ยาในกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitor ตัวอื่นๆ ผู้ป่วยโรคตับ ต้มสุราเรื้อรัง และผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด myopathy เช่น ไตทำงานบกพร่อง ผู้สูงอายุ ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อยกว่าปกติ (hypothyroidism)

ควรหยุดยาในกรณีที่มีอาการแสดงถึงการเกิด myopathy หรือในผู้ที่มีแนวโน้มว่าจะเกิดภาวะไตวายจาก rhabdomyolysis เช่น ตึงเนื้ออย่างรุนแรง ความดันโลหิตต่ำ มีความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ ได้รับบาดเจ็บ ผ่าตัด และโรคลมชักที่ไม่ได้รับการรักษา (16)

ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยา สตรีมีครรภ์และให้นมบุตร (17)

สรุป

Rosuvastatin มีสูตรโครงสร้างทางเคมีที่สามารถจับกับเอนไซม์ HMG-CoA reductase ได้ดีกว่า statin ตัวอื่นๆ จึงยับยั้งการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลได้ดีกว่า สามารถลดระดับ LDL-C ในผู้ป่วย hypercholesterolemia ได้สูงถึง 65% rosuvastatin ถูกเมแทบอลิต์ที่ตับน้อยมากจึงเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาอื่นๆ ได้น้อย ค่าครึ่งชีวิตยาว สามารถให้ยาได้วันละครั้ง อาการไม่พึง

ประสคที่พบคล้ยคลึงกับ statin ตัวอื่ๆ rosuvastatin จึงเป็นยาใหม่ที่น่าสนใจในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง

เอกสารอ้างอิง

1. Ucar M, Mjorndal T, Dahlquist R. HMG CoA reductase inhibitors and myotoxicity. Drug Saf 2000; 22: 441-7.
2. Istvan E. Statin inhibition of HMG-CoA reductase: a 3-dimensional view, Atherosclerosis 2003; 4 (Suppl.): 3-8.
3. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. Atherosclerosis 2003; 4 (Suppl.): 9-14.
4. Chapman MJ, McTaggart F. Optimizing the pharmacology of statins: characteristics of rosuvastatin. Atherosclerosis 2002; 2 (Suppl.): 33-7.
5. Roach AE, Tsikouris JP, Iliasc KK. Rosuvastatin. A new HMG-CoA reductase inhibitor for hypercholesterolemia. Formulary 2002; 37: 179-85.
6. Cheng-Lai A. Rosuvastatin: a new HMG-CoA reductase inhibitor for the treatment of hypercholesterolemia. Heart Dis 2003; 5: 72-8.
7. Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers. Clin Ther 2003; 25: 2822-35.
8. Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, et al. Absolute oral bioavailability of rosuvastatin in healthy white adult male volunteers. Clin Ther 2003; 25: 2553-63.
9. Davidson M, Ma P, Stein EA, et al. Comparison of effects of low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol with rosuvastatin versus atorvastatin in patients with type IIa or IIb hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2002; 89: 268-75.
10. Stein EA, Strutt K, Southworth H, et al. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2003; 92: 1287-93.
11. Schneck DW, Knopp RH, Ballantyne CM, et al. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin across their dose ranges in patients with hypercholesterolemia and without active arterial disease. Am J Cardiol 2003; 91: 33-41.
12. Paoletti R, Fahmy M, Mahla G, et al. Rosuvastatin is more effective than pravastatin or simvastatin at improving the lipid profiles of hypercholesterolaemic patients. Atherosclerosis 2001; 2 (Suppl.): 87.

13. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) Am J Cardiol 2003; 92: 152-60.
14. Olsson AG, Istad H, Luurila O, et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with hypercholesterolemia. Am Heart J 2002; 144: 1044-51.
15. Hunninghake DB, Chitra RR, Simonson SG, et al. Treatment of hypertriglyceridemic patients with rosuvastatin. Diabetes 2001; 50: A143.
16. Computerised Clinical Information Source. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 120 expires 6/2004.
17. Core Data Sheet CrestorTM Tablet. Available at: http://www.crestor.info/gUserFiles/CRESTOR_CDS_10_40_mg_FINAL_170603.pdf. Accessed: 7 April 2004.