

บทความปริทัศน์ (Review Article)**อัลบิกลูไทด์: ยาใหม่สำหรับรักษาเบาหวานชนิดที่ 2**

กิริติ เก่งกล้า*, ปรียเนตร วิลไรรัตน์

Albiglutide: A novel drug for treatment type 2 diabetes mellitus

Kirati Kengkla*, Preyanate Wilairat

Department of Pharmaceutical care, School of Pharmaceutical Sciences, University of Phayao, Phayao Province 56000

* Corresponding author, E-mail: kirati.ke@hotmail.com

Naresuan Phayao J. 2015;8(3):178-185.

บทคัดย่อ

บททวนพรรณานาคูณสมบัติเกี่ยวกับเภสัชวิทยา, เภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ของอัลบิกลูไทด์ รวมทั้ง ประเด็นประสิทธิผลและความปลอดภัยทางคลินิก อัลบิกลูไทด์เป็นยาใหม่กลุ่มออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับจีแอลพี-1, ใช้หนึ่ง ครั้งต่อสัปดาห์, องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาอนุมัติเป็นยาควบคุมน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2, ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกระยะที่สาม อัลบิกลูไทด์ใช้สัปดาห์ละหนึ่งครั้ง แสดงให้เห็นว่าปลอดภัยและการทนต่อยา เช่นเดียวกับยาไร้สาร, สามารถลดฮีโมโกลบินเอวันซีร้อยละ 0.8 เปรียบเทียบกับยาไร้สาร, ผลข้างเคียงเกี่ยวกับทางเดิน อาหารมีเล็กน้อย ส่วนผลข้างเคียงพบบ่อยคือรอยแดงตรงตำแหน่งฉีดยา เมื่อเปรียบเทียบกับไพโอกลิตาโซนและไล แกรกกลูไทด์ อัลบิกลูไทด์มีประสิทธิผลทางคลินิกน้อยกว่า อย่างไรก็ตามอัลบิกลูไทด์มีผลลดน้ำหนักร่างกายที่ไพโอกลิตา โซนไม่มี และมีผลข้างเคียงเกี่ยวกับทางเดินอาหารน้อยกว่าไลแแรกกลูไทด์ ตามแนวทางยุทธศาสตร์การรักษาแบบผู้ป่วย เป็นศูนย์กลาง อัลบิกลูไทด์มีความสำคัญเป็นยาการรักษาทางเลือกสำหรับผู้ใหญ่เบาหวานชนิดที่ 2 ในการควบคุมระดับ น้ำตาลตามเป้าหมาย

คำสำคัญ: อัลบิกลูไทด์ อนุพันธ์ของจีแอลพี-1 เบาหวานชนิดที่ 2**Abstract**

The review described the pharmacologic, pharmacokinetic, and pharmacodynamics properties of albiglutide, as well as its clinical efficacy and safety. Albiglutide is a novel once-weekly GLP-1 receptor agonist. The US Food and Drug Administration approved albiglutide to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes. In the Phase III clinical trials, albiglutide administered once weekly showed a safety and tolerability profile similar to that of placebo, reduced HbA_{1c} 0.8% when compared with placebo treatment. Mild gastrointestinal side effect and erythema at injection site are the most commonly encountered adverse effects. Compared with pioglitazone and liraglutide, albiglutide has been shown to be clinically less effective. However, it induces weight loss that pioglitazone does not, and has fewer gastrointestinal side effects than liraglutide. As guidelines continue to advocate for patient-centered treatment strategies, once-weekly albiglutide will be an important armamentarium of treatment options in glycemic control for adults with type 2 diabetes.

Keywords: Albiglutide, GLP-1 analogue, type 2 diabetes mellitus

บทนำ

อัลบิกลูไทด์ (albiglutide) เป็นชื่อสามัญ, ส่วนแทนเซียม (Tanzeum™) เป็นชื่อการค้า (trade mark), ผลิตโดยบริษัท GlaxoSmithKline LLC ประเทศสหราชอาณาจักร รับประทานเม็ดติดต่อกันวันละ 15 เมษายน พ.ศ. 2557 โดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา [1] อัลบิกลูไทด์เป็นอนุพันธ์ของฮอร์โมน glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ซึ่งเป็นเปปไทด์สร้างจากแอลเซลล์ (L-cell) โครงสร้างแบบ glucagon-like peptide-1 หรือเรียกย่อว่า GLP-1 receptor agonist, ยากลุ่มนี้ผ่านการพัฒนาจนทนทานต่อเอนไซม์ (โปรตีนเร่งปฏิกิริยาเคมี) dipeptidyl peptidase IV หรือเรียกย่อว่า DPP-IV [1-3] ระยะเวลาครึ่งชีวิตนานจนสามารถบริหารยา 1 ครั้งต่อสัปดาห์, โครงสร้างโมเลกุลประกอบด้วยโมเลกุลคู่ (dimer) ของ GLP-1 จับกับอัลบูมิน (albumin) ในพลาสมาประมาณร้อยละ 50 [4] ขณะที่ยาอื่นของกลุ่มนี้ต้องบริหารยา 1 ถึง 2 ครั้งต่อวัน [5,6] อัลบิกลูไทด์ผ่านเข้าระบบประสาทส่วนกลางน้อย เพราะมีโมเลกุลใหญ่ ส่วนผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารน้อย [7]

เภสัชวิทยา (pharmacology)

กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)

GLP-1 สร้างโดย L-cell จากต่อมไร้ท่อในลำไส้เล็กส่วนปลายหลัง GLP-1 (ฮอร์โมนในกลุ่มอินครีติน - incretin), อันเป็นฮอร์โมนทางเดินอาหารเพื่อตอบสนองระดับกลูโคส (glucose) เพิ่มสูง, มีคุณสมบัติต้านน้ำตาลในเลือด (antihyperglycemia), ออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน (insulin) และยับยั้งหลังกลูคาگون (glucagon) [8] อีกทั้งชะลอลำไส้บีบตัว, ลดความอยากอาหาร, ลดน้ำหนักระดับปานกลาง

โมเลกุลของอัลบิกลูไทด์เป็นฮอร์โมนซึ่งเป็นโปรตีนลูกผสมระหว่าง GLP-1 สองสาย, แต่ละสายประกอบด้วยกรดอะมิโน 30 เรซิดิว เชื่อมต่อกับอัลบูมินของมนุษย์ (human albumin), ผลิตด้วยเทคโนโลยีรีคอมบิแนนท์ดีเอ็นเอ (recombinant DNA technology), โดยเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนเรซิดิวลำดับที่ 8, จากอะลานีน (alanine) เป็นไกลซีน (glycine) เพื่อเพิ่มระยะเวลาครึ่งชีวิตเป็น 5 ถึง 8 วัน [2,3,7,9]

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)

ผลการศึกษาระยะที่ 1, 2 และ 3 ประกอบด้วย

- ใตยาอัลบิกลูไทด์วันที่ 1 ขนาด 0.25 ถึง 80 มิลลิกรัม (มก.), และวันที่ 8 ขนาด 1 ถึง 104 มก., ระดับยาสูงสุด 2.3 ถึง 4 วัน หลังบริหารยาวันที่ 8, ระยะเวลาครึ่งชีวิต 6 ถึง 8 วัน [7]
- ใตยาขนาด 15 ถึง 100 มก. ต่อสัปดาห์, นานสูงสุด 4 สัปดาห์, ระยะเวลาครึ่งชีวิตเฉลี่ย 5.3 วัน [10]
- ใตยา 9 มก. ระยะเวลาครึ่งชีวิต 5.73 ถึง 6.8 วัน, เมื่อให้ครั้งเดียวขนาด 32 หรือ 64 มก. บริเวณแขนขาหรือหน้าท้อง, ตัวแปรเสริม (parameter) ทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่แตกต่าง ส่วนขนาดยาสัมพันธ์กับระยะเวลาครึ่งชีวิตและความเข้มข้นยาในเลือด [10,11]
- ใตยา 4, 15 และ 30 มก. ทุกสัปดาห์, ระดับคงที่ภายใน 4 ถึง 5 สัปดาห์, ระยะเวลาครึ่งชีวิตเท่ากับ 5 วัน [12]

เภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics)

ผลการศึกษาประกอบด้วย

- ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาอัลบิกลูไทด์กับระดับน้ำตาลในเลือดมีสูง แต่สัมพันธ์กับระดับฟรุคโตซามีน (fructosamine) ต่ำ, ขนาดยาไม่สัมพันธ์กับกลูคาگون, อินซูลิน และซี-เปปไทด์ (C-peptide) [7]
- เมื่อใตยา 15 หรือ 30 มก. ทุกสัปดาห์, หรือ 50 มก. ทุก 2 สัปดาห์, หรือ 100 มก. ทุกเดือน หลัง 4 สัปดาห์, ทุกกลุ่มมีระดับกลูโคสเฉลี่ย (พื้นที่ใต้เส้นโค้ง) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นกลุ่ม 100 มก. ทุกเดือน, เช่นเดียวกับระดับกลูโคสเฉลี่ยลดลงเปรียบเทียบกับยาไร้สาร (placebo)
- ใตยาขนาด 9, 16 และ 32 มก. วันที่ 2 และ 9, ระดับน้ำตาลเฉลี่ยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเปรียบเทียบกับยาไร้สาร เช่นเดียวกับระดับน้ำตาลหลังอาหารลดลง [11,12]

ประสิทธิภาพและความปลอดภัย (efficacy and safety)

การทดลองแบบมีกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม, ด้วยยาไรสารแบบสู่ม, ปกปิดสองฝ่าย/ไม่ปกปิดเปรียบเทียบกับยาอื่นและยาไรสาร

การทดลองฮาร์โมนี 1 [13] วิเคราะห์ผลสัปดาห์ที่ 52 (กลุ่มทดลองและกลุ่มยาควบคุมแบบสู่ม, ปกปิดสองฝ่าย)

- ใต้ยา 30 มก. ใต้ผิวหนังทุกสัปดาห์, ระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือด (HbA_{1c}) ลดลงจากระดับพื้นฐานก่อนรักษา (baseline), มากกว่ากลุ่มยาควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, เช่นเดียวกับลดระดับกลูโคสในซีรัมหลังอดอาหาร 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose - FPG), มากกว่ากลุ่มยาควบคุม 1.6 มิลลิโมล (mM) ต่อลิตรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
- ระดับ HbA_{1c} ลดลงมากกว่ากลุ่มยาควบคุมร้อยละ 7 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, ยาไม่มีผลต่อน้ำหนักตัว, ผู้ป่วยร้อยละ 3.2 ต้องหยุดยาด้วยผลไม่พึงประสงค์ ส่วนคลื่นไส้, อาเจียน และท้องเสียไม่แตกต่าง สำหรับการระคายเคืองบริเวณฉีดมีมากกว่าเล็กน้อย
- กลุ่มอัลบิกลูไทด์ร้อยละ 3 เกิดอุบัติการณ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (ระดับน้ำตาลเท่ากับ 70 มก. ต่อเดซิลิตร) และมีอาการ, เปรียบเทียบกับร้อยละ 1 ในกลุ่มยาไรสาร, สำหรับอัตราภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำชนิดรุนแรงในกลุ่มอัลบิกลูไทด์มีเพียงร้อยละ 1

การทดลองฮาร์โมนี 2 [14] วิเคราะห์ผลสัปดาห์ที่ 52 (กลุ่มทดลองและกลุ่มยาควบคุมแบบสู่ม, ปกปิดสองฝ่าย)

- ใต้ยา 30 ต่อ 50 มก. ทุกสัปดาห์ (ค่อยเพิ่มจาก 30 มก. จนเป็น 50 มก. ในสัปดาห์ที่ 12) ระดับ HbA_{1c} น้อยกว่าร้อยละ 7 เท่ากับร้อยละ 49 ต่อ 40.9, ให้การรักษากรณีระดับน้ำตาลในเลือดสูงร้อยละ 20 ต่อ 16 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาไร

สารร้อยละ 50, ส่วนน้ำหนักตัวไม่แตกต่างกัน, ต้องหยุดยาด้วยผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ร้อยละ 5 ต่อ 13, อาการระบบทางเดินอาหารไม่แตกต่างกัน, สำหรับการระคายเคืองบริเวณฉีดร้อยละ 18 ต่อ 22 มากกว่ากลุ่มยาไรสารเล็กน้อย (ร้อยละ 10), ไม่พบภาวะเกี่ยวกับระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ, ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน และมะเร็งไทรอยด์

การทดลองฮาร์โมนี 3 [15] วิเคราะห์ผลสัปดาห์ที่ 104 (กลุ่มยาทดลองและกลุ่มยาควบคุมแบบสู่ม, ปกปิดสองฝ่าย)

- ศึกษาผู้ป่วยเบาหวานรักษาด้วยเมทฟอร์มิน (metformin) เท่ากับ 1,500 มก. ต่อวันหรือมากกว่า, และควบคุมน้ำตาลไม่ได้อย่างน้อย 3 เดือน, ให้ยาศึกษาเสริมการรักษา (add-on therapy)

กลุ่มที่ 1 ใต้อัลบิกลูไทด์สัปดาห์ละ 30 มก.

กลุ่มที่ 2 ใต้ซิทากลิปติน (sitagliptin) วันละ 100 มก. ต่อวัน (ยาเพิ่มการหลังอินซูลินและยับยั้งการหลังกลูคากอน)

กลุ่มที่ 3 ใต้ไกลเมพิไรด์ (glimepiride) วันละ 2 มก. (ยากกลุ่มซัลโฟนิลยูเรียกระตุ้นการหลังอินซูลิน) และ

กลุ่มที่สี่ ใต้ยาไรสาร

- กลุ่มอัลบิกลูไทด์สามารถลดระดับ HbA_{1c} จากค่าพื้นฐานมากกว่ากลุ่มซิทากลิปตินร้อยละ 0.4, มากกว่ายาไกลเมพิไรด์ร้อยละ 0.3 และมากกว่ายาไรสารร้อยละ 0.9, แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับลดระดับน้ำตาลหลังอดอาหาร 8 ชม. และลดน้ำหนักตัวจากเส้นฐานมากกว่ากลุ่มอื่น
- กลุ่มอัลบิกลูไทด์มีการระคายเคืองบริเวณฉีดและอาการระบบทางเดินอาหารมากกว่ากลุ่มอื่น
- กลุ่มอัลบิกลูไทด์เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมากกว่ากลุ่มซิทากลิปติน, ทว่าน้อยกว่ากลุ่มไกลเมพิไรด์และกลุ่มยาไรสาร

การทดลองฮาร์โมนี 4 [16] วิเคราะห์ผลสัปดาห์ที่ 52 (ไม่ปกปิด)

- ศึกษาผู้ป่วยเบาหวานรักษาด้วยเมทฟอร์มิน เท่ากับ 1,500 มก. ต่อวันหรือมากกว่า และกลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย, ควบคุมน้ำตาลไม่ได้อย่างน้อย 8 สัปดาห์, มีระดับ HbA_{1c} ร้อยละ 1 ถึง 10
- กลุ่มที่ 1** ใช้อัลบิกลูไทด์สัปดาห์ละ 30 มก.
- กลุ่มที่ 2** ใช้อินซูลินกลาร์จิน (glargine insulin) อินซูลินออกฤทธิ์นาน (long acting) วันละ 10 หน่วย
- กลุ่มอัลบิกลูไทด์ลดระดับ HbA_{1c} ไม่แตกต่าง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอินซูลินกลาร์จิน, กลุ่มอัลบิกลูไทด์ลดระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่ากลุ่มอินซูลินกลาร์จินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, แต่กลับลดน้ำหนักตัวได้มากกว่า 2.61 กิโลกรัม (กก.) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสูง
- กลุ่มอัลบิกลูไทด์มีการระคายเคืองบริเวณฉีด และคลื่นไส้มากกว่า, แต่กลับมีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การทดลองฮาร์โมนี 5 [17] วิเคราะห์ผลสัปดาห์ที่ 52 (ไม่ปกปิด)

- ศึกษาผู้ป่วยเบาหวานรักษาด้วยเมทฟอร์มิน และไกลเมพิไรด์
- กลุ่มที่ 1** ใช้อัลบิกลูไทด์สัปดาห์ละ 30 มก.
- กลุ่มที่ 2** ใต้ไพโอกลิตาโซน (pioglitazone) ปลูกฤทธิ์ลดภาวะดื้ออินซูลิน วันละ 30 มก.
- กลุ่มอัลบิกลูไทด์ลดระดับ HbA_{1c} จากค่าพื้นฐานได้ไม่แตกต่าง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มไพโอกลิตาโซน, กลุ่มอัลบิกลูไทด์ลดระดับกลูโคสในซีรัมหลังอดอาหาร 8 ชม. น้อยกว่ากลุ่มไพโอกลิตาโซน 1.06 มิลลิโมลต่อลิตรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, ลดระดับ HbA_{1c} ให้มีค่าลดลงต่ำกว่าร้อยละ 7 ได้มากกว่ากลุ่มไพโอกลิตาโซน และลดน้ำหนักตัวจากค่าพื้นฐานมากกว่า 4.9 กก. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

- กลุ่มอัลบิกลูไทด์มีการระคายเคืองบริเวณฉีด และอาการระบบทางเดินอาหารมากกว่า

การทดลองฮาร์โมนี 6 [18,19] วิเคราะห์ผลสัปดาห์ที่ 26, 52 (ไม่ปกปิด)

- ศึกษาผู้ป่วยเบาหวานรักษาก่อนเริ่มศึกษา (run-in period) ด้วยอินซูลินกลาร์จิน
- กลุ่มที่ 1** ใช้อัลบิกลูไทด์สัปดาห์ละ 30 มก.
- กลุ่มที่ 2** ใช้อินซูลินลิสโปร (insulin lispro) อันเป็นอินซูลินออกฤทธิ์เร็ว
- ทั้งสองกลุ่มได้เมทฟอร์มิน และ/หรือไซอะโซลิดินไดโอน (thiazolidinedione) ปลูกฤทธิ์ให้อินซูลินออกฤทธิ์ที่กล้ามเนื้อ, เป็นผลให้น้ำตาลเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น
- นอกจากนี้ทั้งสองกลุ่มได้รับอินซูลินกลาร์จิน, ค่อยเพิ่มขนาดจนระดับน้ำตาลก่อนมื้ออาหารอยู่ในช่วงเป้าหมาย 80 ถึง 130 มก.ต่อเดซิลิตร, ส่วนกลุ่มที่ได้รับอัลบิกลูไทด์สามารถปรับเพิ่มขนาดยาสูงสุดถึง 50 มก.
- วิเคราะห์ผลสัปดาห์ที่ 26 ทั้งสองกลุ่ม, กลุ่มอัลบิกลูไทด์ต่อกลุ่มอินซูลินลิสโปรลดระดับ HbA_{1c} จากระดับเส้นฐานร้อยละ 0.82 ต่อ 0.66, กลุ่มอัลบิกลูไทด์ได้ผลไม่ด้อยกว่ากลุ่มอินซูลินลิสโปร (มีแนวโน้มเหนือกว่า), ลดระดับน้ำตาลในเลือดไม่แตกต่าง (18 ต่อ 13 มก. ต่อเดซิลิตร)
- วิเคราะห์ผลสัปดาห์ที่ 52 ทั้งสองกลุ่มลดระดับ HbA_{1c} จากระดับเส้นฐานร้อยละ 1.01 ต่อ 0.84, ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, แต่ลดระดับน้ำตาลในเลือดแตกต่าง (27 ต่อ 16 มก. ต่อเดซิลิตร) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
- สัปดาห์ที่ 52 ทั้งสองกลุ่มลดระดับ HbA_{1c} ตามเป้าหมายคือน้อยกว่าร้อยละ 7, ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 45 ต่อ 30), ทั้งสองกลุ่มได้รับอินซูลินกลาร์จินขนาดไม่แตกต่างกันร้อยละ 43.5 ต่อ 38.8, ส่วนน้ำหนักตัวกลุ่มอินซูลินลิสโปรเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับอาการ

ไม่พึงประสงค์กลุ่มอัลบิกลูไทด์มากกว่า, แต่ระดับน้ำตาลต่ำน้อยกว่า

การทดลองฮาร์โมนี่ 7 [20] วิเคราะห์ผลสัปดาห์ที่ 52 (ไม่ปกปิด)

- ศึกษาผู้ป่วยเบาหวานรักษาด้วยยากิน
- กลุ่มที่ 1** ได้อัลบิกลูไทด์สัปดาห์ละ 30 มก. เพิ่มขนาดยาจนถึง 50 มก. ในสัปดาห์ที่ 6
- กลุ่มที่ 2** ได้อิลแรกกลูไทด์ (liraglutide), เป็น GLP-1 agonist แบบออกฤทธิ์ยาว (long acting), วันละ 0.6 มก. ใต้ผิวหนัง, เพิ่มขนาดยาจนถึง 1.8 มก. ต่อวันในสัปดาห์ที่ 3
- กลุ่มอัลบิกลูไทด์ลดระดับ HbA_{1c} จากเส้นฐานร้อยละ 0.78, เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอิลแรกกลูไทด์ร้อยละ 0.99, ลดระดับ HbA_{1c} ให้น้อยกว่าร้อยละ 7, ได้มากกว่ากลุ่มอิลแรกกลูไทด์ (ร้อยละ 52 กับร้อยละ 42), แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
- ลดระดับน้ำตาลน้อยกว่ากลุ่มอิลแรกกลูไทด์ 8.28 มก. ต่อเดซิลิตร, แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
- ลดน้ำหนักตัวของผู้ป่วยจากเส้นฐานมากกว่า 1.55 กก., แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสูง
- กลุ่มอัลบิกลูไทด์มีการระคายเคืองบริเวณฉีดมากกว่า, กลุ่มอิลแรกกลูไทด์คลื่นไส้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, กลุ่มอัลบิกลูไทด์มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (ร้อยละ 16.3) น้อยกว่ากลุ่มอิลแรกกลูไทด์ (ร้อยละ 20.8)
- ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมักเกิดในผู้ใช้ซัลโฟนิลยูเรียร่วมด้วย, โดยรวมอัลบิกลูไทด์มีประสิทธิภาพต่อยกกว่าอิลแรกกลูไทด์

การทดลองฮาร์โมนี่ 8 [21] วิเคราะห์ผลสัปดาห์ที่ 26 (ไม่ปกปิด)

- ศึกษาผู้ป่วยเบาหวานรักษาผู้มีหน้าที่การทำงานของไตบกพร่อง, อัตราการกรองของกระจุกเลือดฝอยไต (glomerular filtration

rate) เท่ากับ 15 หรือมากกว่า, และน้อยกว่า 90 มิลลิตร (มล.) ต่อนาที ต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1.73 ตารางเมตร (ตร.ม.)

กลุ่มที่ 1 ได้อัลบิกลูไทด์สัปดาห์ละ 30 มก. เพิ่มถึง 50 มก. ขึ้นกับการตอบสนองต่อระดับน้ำตาล, ร่วมกับยาไรสาร

กลุ่มที่ 2 ได้ซิทากลิปติน 25 ถึง 100 มก. ขึ้นกับหน้าที่การทำงานของไต, ร่วมกับยาไรสาร

ทั้งสองกลุ่มหน้าที่การทำงานของไตไม่แตกต่างกัน

- กลุ่มอัลบิกลูไทด์ลดระดับ HbA_{1c} จากเส้นฐานร้อยละ 0.83 มากกว่ากลุ่มซิทากลิปตินร้อยละ 0.52 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสูง
- กลุ่มอัลบิกลูไทด์ลดระดับ HbA_{1c} ให้น้อยกว่าร้อยละ 7, ได้มากกว่ากลุ่มซิทากลิปติน (ร้อยละ 42.6 กับร้อยละ 30.5), กลุ่มอัลบิกลูไทด์ลดระดับน้ำตาลในเลือดและลดน้ำหนักตัวมากกว่ากลุ่มซิทากลิปตินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
- อาการไม่พึงประสงค์ของกลุ่มอัลบิกลูไทด์/กลุ่มซิทากลิปตินได้แก่ คลื่นไส้ร้อยละ 4.8/3.3, ท้องเสียร้อยละ 8.8/6.1, อาเจียนร้อยละ 1.6/1.2, ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำร้อยละ 10.4/5.7

ภาพโดยรวมอัลบิกลูไทด์มีประสิทธิภาพและความปลอดภัย, เป็นทางเลือกหนึ่งใช้ร่วมกับยากินอินซูลินฉีด และ/หรือการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย, อัลบิกลูไทด์มีประสิทธิภาพลดระดับ HbA_{1c} ประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่าอินซูลินลิสโปร และเหนือกว่าซิทากลิปติน, ส่งผลให้น้ำหนักตัวลดลงปานกลาง เมื่อเปรียบเทียบกับยากกลุ่มเดียวกันอัลบิกลูไทด์มีอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่าอิลแรกกลูไทด์

ข้อห้ามใช้และข้อควรระวัง (precaution and contraindication)

ผู้มีอัตราการกรองของกระจุกเลือดฝอยไตบกพร่องใช้อัลบิกลูไทด์ได้ แต่ต้องไม่ถึงกับไตวาย

กล่าวคือ อัตราการกรองของกระจุกเลือดฝอยได้น้อยกว่า 15 มล. ต่อนาที ต่อ 1.73 ตร.ม.

มีรายงานเอ็กซีนาไทด์ (exenatide) สัมพันธ์กับระดับอ่อนแออีกเสบเฉียบพลัน 0.33 ถึง 5.7 รายต่อ 1,000 รายต่อปี, กลุ่มออกฤทธิ์ตัวรับ GLP-1 มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งตับอ่อน องค์การอาหารและยาประเทศยุโรปสรุปว่ายังขาดหลักฐานสนับสนุนความสัมพันธ์ดังกล่าวในคน แม้ว่าในสัตว์ทดลองเอ็กซีนาไทด์และไลแรกกลูไทด์เสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิด C-cell หมายถึงมะเร็งของ parafollicular cell ของต่อมธัยรอยด์

ควรหลีกเลี่ยงเอ็กซีนาไทด์ในผู้ป่วยผู้มีประวัติตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน, มะเร็งตับอ่อน และมะเร็งต่อมไทรอยด์ อีกทั้งควรหลีกเลี่ยงไลแรกกลูไทด์ในผู้ป่วยผู้มีประวัติบุคคลเป็น medulla thyroid carcinoma หรือเนื้องอกต่อมไร้ท่อเนื้องอกชนิด (multiple endocrine neoplasia)

เพราะฉะนั้นข้อควรระวังของอัลบิกลูไทด์เป็นเช่นเดียวกับเอ็กซีนาไทด์และไลแรกกลูไทด์, ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ของหัวใจและหลอดเลือด, ควรเป็น การศึกษาระยะ 4 การศึกษาหลังยาเข้าตลาด (post marketing study)

อาการไม่พึงประสงค์ (adverse effect)

อาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยจำนวนมากประกอบด้วยท้องเสียร้อยละ 14.9, ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนร้อยละ 10.4, คลื่นไส้ร้อยละ 9.9, ระคายเคืองบริเวณฉีดยาร้อยละ 6.9, ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะร้อยละ 6.2, ปวดศีรษะร้อยละ 5.4 และอาเจียนร้อยละ 5.0 รวมถึงรายงานตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน 1 ราย ทั้งนี้ยังไม่พบมะเร็งต่อมไทรอยด์ [10-12,20]

ปฏิกริยาระหว่างยา (drug interaction)

อัลบิกลูไทด์ไม่เป็นเหตุเกิดปฏิกริยาระหว่างยาผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 อันเป็นเอนไซม์เร่งปฏิกริยา oxidation และ UDP-glucuronosyltransferases (UGTs), แต่มีสมมุติฐานว่าอัลบิกลูไทด์ชะลอการ

เคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร [22,23] ลดความไว (desensitization) ของตัวต้านฤทธิ์ตัวรับ GLP-1 [23]

อัลบิกลูไทด์ไม่มีผลกระทบต่อตัวแปรเสริมทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านเลือดแข็งตัววอร์ฟาริน (warfarin), ยาเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจดิจอกซิน และยาเม็ดคุมกำเนิด ระดับอัลบิกลูไทด์หลากหลายไม่มีผลต่อการประเมินคุณภาพต่อการควบคุมระดับน้ำตาลส่วนตามบรรทัดฐานนานาชาติ, ดังนั้นไม่จำเป็นต้องปรับขนาดวอร์ฟาริน, ดิจอกซิน และยาเม็ดคุมกำเนิด เมื่อกินร่วมกับอัลบิกลูไทด์ [22]

การให้ความสำคัญและยึดติดกับยาของผู้ป่วย (patient preference and adherence)

ตามแนวทางเวชปฏิบัติผู้ป่วยเบาหวานของหลายสถาบันวิชาการ, เน้นยึดผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง, ให้ความสำคัญกับการยึดติดยา (medication adherence), ความร่วมมือใช้ยา (drug compliance) และราคา (drug cost) นอกจากนี้ยาเบาหวานตัวนี้มีผลน้ำหนักตัวลดลง [24,25]

สรุป

อัลบิกลูไทด์เป็นยาตัวที่สองของกลุ่มออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ GLP-1, บริหารยา 1 ครั้งต่อสัปดาห์, มีประสิทธิภาพลดระดับน้ำตาลในเลือด, ลดระดับ HbA_{1c}, รวมทั้งมีความปลอดภัยโดยเฉพาะผู้ป่วยผู้มีหน้าที่การทำงานของไตบกพร่อง

เอกสารอ้างอิง

1. GlaxoSmithKline. GSK receives US approval for once-weekly type 2 diabetes treatment, Tanzeum™ (albiglutide) [Internet]. Middlesex, UK: GlaxoSmithKline; 2014 Apr 15 [cited 2015 Feb 03]. Available from: <http://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/2014/gsk-receives-us-approval-for-once-weekly-type-2-diabetes-treatment-tanzeum-albiglutide/>.
2. Ou YC, Bloom M, Grzegorzewski KJ, Bock J, Duttaroy A, Moore P, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of albugon, a long-acting analog of glucagon-like peptide-1 in

- mice and monkeys [Abstract]. *AAPS Pharm Sci.* 2003;5:5263.
3. Bloom M, Bock J, Duttaroy A, Grzegorzewski K, Moore P, Ou Y, et al. Albugon fusion protein: a long-acting analog of GLP-1 that provides lasting antidiabetic effect in animals [Abstract]. *Diabetes Care.* 2003;52(Suppl 1):A112.
 4. Tomkin GH. Albiglutide, an albumin-based fusion of glucagon-like peptide 1 for the potential treatment of type 2 diabetes. *Curr Opin Mol Ther.* 2009;11(5):579–88.
 5. Victoza (liraglutide [rDNA origin] injection). Product information. Plainsboro, NJ, USA: Novo Nordisk; 2013.
 6. Byetta (exenatide injection). Product information. Princeton, NJ, USA: Bristol-Myers Squibb Company; 2013.
 7. Bush MA, Matthews JE, De Boever EH, Dobbins RL, Hodge RJ, Walker SE, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(5):498–505.
 8. Holst JJ, Deacon CF, Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S. Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis, and diabetes. *Trends Mol Med.* 2008;14(4):161–8.
 9. Baggio LL, Huang Q, Brown TJ, Drucker DJ. A recombinant human glucagon-like peptide (GLP)-1-albumin protein (albugon) mimics peptidergic activation of GLP-1 receptor-dependent pathways coupled with satiety, gastrointestinal motility, and glucose homeostasis. *Diabetes.* 2004;53(9):2492–500.
 10. Seino Y, Nakajima H, Miyahara H, Kurita T, Bush MA, Yang F, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of albiglutide, a long-acting GLP-1-receptor agonist, in Japanese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25(12):3049–57.
 11. Matthews JE, Steward MW, De Boever EH, Dobbins RL, Hodge RJ, Walker Se, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety, and tolerability of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4810–7.
 12. Rosenstock J, Reusch J, Bush M, Yang F, Stewart M; Albiglutide Study Group. Potential of albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized, controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing. *Diabetes Care.* 2009;32(10): 1880–6.
 13. Reusch J, Stewart MW, Perkins CM, Cirkel DT, Ye J, Perry CR, et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 1 trial): 52-week primary endpoint results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus not controlled on pioglitazone, with or without metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(12):1257-64.
 14. Reinhardt R, Nauck MA, Stewart M, Perkins C, Jones-Leone A, Yang E, et al. Harmony 2 results at week 52 primary endpoint: once-weekly albiglutide monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise [Abstract]. 2013 Sep 23-27 [cited 2015 January 29]. Available from: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/3898>.
 15. Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care.* 2014;37(8) :2141-8.

16. Weissman PN, Carr MC, Ye J, Cirkel DT, Stewart M, Perry C, et al. HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. *Diabetologia*. 2014;57(12):2475-84.
17. Home PD, Shamanna P, Stewart M, Yang F, Miller M, Perry C, et al. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17(2):179-87.
18. Fonseca VL, Ahrén B, Chow F, et al. Once weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide vs prandial lispro added to basal glargine in type 2 diabetes: similar glycaemic control with weight loss and less hypoglycaemia [Abstract]. 2012 Oct 1-5 [cited 2015 Jan 29]. Available from: <http://www.abstractsonline.com/plan/ViewAbstract.aspx?mID=2978&sKey=880b06fe-7bc0-41d3-8a60-caeefd88cd&cKey=a4a9d018-2d00-4efe-a431-b34e39d6635c&mKey=2dbfc af7-1539-42d5-8dda-0a94abb089e8>.
19. Rosenstock J, Ahren B, Chow F, Fonseca V, Gross J, Ratner R, et al. Once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide vs titrated prandial lispro added on to titrated basal insulin glargine in type 2 diabetes uncontrolled on glargine plus oral agents: similar glycemic control with weight loss and less hypoglycemia [Abstract]. *Diabetes*. 2012;61(Suppl 1):A15-6.
20. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I, et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):289-97.
21. Leiter LA, Carr MC, Stewart M, Jones-Leone AR, Yang F, Handelsman Y. Harmony 8: once weekly (QW) GLP1 agonist albiglutide (Albi) vs sitagliptin (Sita) in type 2 diabetes (T2D) pts with renal impairment (RI): week 26 results [Abstract]. 2013 Jan 21-25 [cited 2015 Jan 19]. *Diabetes*. 2013;62(Suppl 1). Available from: <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=795037e5-ca6e-44a8-8b54-cfb1400cd733&cKey=92c0e7a1-9511-45d2-b37b-0dee04cc4e4&mKey=%7B89918D6D-3018-4EA9-9D4F-711F98A7AE5D%7D>.
22. Bush M, Scott R, Watanalumlerd P, Zhi H, Lewis E. Effects of multiple doses of albiglutide on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of digoxin, warfarin, or a low-dose oral contraceptive. *Postgrad Med*. 2012;124(6): 55-72.
23. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):728-42.
24. Doggrell SA. Exenatide extended-release; clinical trials, patient preference, and economic considerations. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:35-45.
25. Mohamed AF, Zhang J, Johnson FR, Lomon ID, Malvolti E, Townsend R, et al. Avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in Sweden and Germany: patient preferences. *Diabetes Metab*. 2013;39(5):397-403.