Original Article

Treatment for Type 2 Diabetes: Saxagliptin

เมธิณี อินทรเทศ, ภ.บ.
เนติ สุขสมบูรณ์, ภ.บ., Pharm.D., Ph.D.
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

เบาหวานเป็นความผิดปกติที่ซับซ้อนซึ่งเกิดจากปัจจัยต่างๆ เช่น สิ่งแวดล้อม พันธุกรรม ส่งผลให้เกิดการพัฒนาจนกลายเป็นภาวะดื้อต่ออินซูลิน ความผิดปกติของการทำงานของเบตาเซลล์ ส่งผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูง การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระดับปกติ สามารถทำได้ด้วยวิธีที่ไม่ใช้ยาและวิธีใช้ยา อย่างไรก็ตาม ยาต่างๆ ที่มีใช้ในปัจจุบันมีทั้งข้อดีและข้อเสียแตกต่างกันไป เช่น ยา metformin สามารถลดการสร้างและปลดปล่อยกลูโคสจากตับ ไม่ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่ม ไม่ส่งผลต่อการเกิด hypoglycemia แต่ผลเสียคือ ผลข้างเคียงเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหารที่พบได้บ่อย ยากลุ่ม thiazolidinediones มีผลดีคือสามารถลดภาวะดื้อต่ออินซูลินได้มาก แต่ผลเสียคือน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น ภาวะ peripheral edema ระดับของฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริตลดลง เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด bone fracture ยากลุ่ม sulfonylureas มีผลดีคือสามารถเพิ่มการหลั่งอินซูลินซึ่งเป็นฮอร์โมนที่ร่างกายต้องการในการนำน้ำตาลเข้าสู่เซลล์ แต่ผลเสียคือภาวะ hypoglycemia ที่อาจเกิดขึ้นและน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น ยาที่สามารถลดระดับน้ำตาลได้มากคือ insulin แต่ผลเสียคือภาวะ hypoglycemia ที่อาจเกิดขึ้นและน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น (Tahrani, Piya et al. 2009; Kulasa and Edelman 2010)

อนึ่ง ความคาดหวังของการใช้ยาควบคุมเบาหวานคือ ยาควรมีผลลดการเสื่อมของเบตาเซลล์ ไม่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัว และไม่ทำให้เกิดภาวะ hypoglycemia เป็นต้น ด้วยเหตุนี้ การพัฒนายาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มใหม่ๆ จึงมุ่งเน้นสิ่งเหล่านี้

บทบาทและหน้าที่ของฮอร์โมนอินครีติน

Glucose regulatory hormone ประกอบด้วยฮอร์โมนหลายชนิด เช่น อินครีติน อินซูลิน กลูคากอน เป็นต้น โดยฮอร์โมนอินครีตินได้แก่ Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) ซึ่งผลิตและหลั่งจาก K-cell ในลำไส้เล็กส่วนต้นและ Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) ผลิตและหลั่งจาก L-cell ในลำไส้เล็กส่วน jejunum, distal ileum, colon และ rectum โดยการทำงานของฮอร์โมนทั้ง 2 ชนิดนี้ขึ้นกับระดับน้ำตาลในเลือด (glucose-dependent manner) เป็นสำคัญ ฮอร์โมนจะหลั่งออกมาเมื่อได้รับการกระตุ้นจากอาหารที่รับประทาน และจะหลั่งเพิ่มขึ้นเมื่อปริมาณอาหารเพิ่มมากขึ้น แต่ถ้าไม่มีอาหารกระตุ้น หรือระดับน้ำตาลในกระแสเลือดอยู่ที่ระดับต่ำหรือระดับปกติ ฮอร์โมนเหล่านี้จะไม่หลั่งออกมา จึงไม่ส่งผลต่อการเกิดภาวะ hypoglycemia ฮอร์โมน GIP และ GLP-1 จะกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากเบตาเซลล์ของตับอ่อน (Yu and Wang 2008; Barnett 2009; Havale and Pal 2009) รายละเอียดของฮอร์โมนทั้งสองชนิดมีดังนี้

GLP-1 คือฮอร์โมนที่มีต้นกำเนิดมาจาก human proglucagon gene ซึ่งมีความจำเพาะต่อเนื้อเยื่อ (tissue-specific) โดย proglucagon gene สามารถพบได้ 3 แห่ง คือที่แอลฟาเซลล์ของตับอ่อน L-cells ของเยื่อบุทางเดินอาหาร และที่สมอง สำหรับ GLP-1 นั้นผลิตออกมาจาก L-cell ตลอดความยาวของลำไส้เล็ก แต่ผลิตมากที่ลำไส้เล็กส่วนปลาย (distal gut) เมื่อถูกหลั่งออกมาจะมีการตัดกรดอะมิโนที่ปลาย NH_2 ออกจะได้สารที่มีฤทธิ์แรงในการกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน 2 ชนิด คือ GLP-1(7-37) และ GLP-1(7-36) amide ซึ่งชนิดหลังนี้พบประมาณร้อยละ 80 โดย GLP-1 มีผล

ยับยั้งการหลั่งกลูคากอน และมีผลต่อสมองในการควบคุมการรับประทานอาหาร ความอยากอาหาร ปริมาณของอาหารที่รับประทาน ภาวะ gastric emptying และการผลิตกลูโคสจากตับ เป็นต้น (Yu and Wang 2008; Thornberry and Gallwitz 2009; Kulasa and Edelman 2010)

GIP ส่งผลเช่นเดียวกับ GLP-1 ในการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากเบตาเซลล์ของตับอ่อน แต่ไม่ได้ส่งผลชะลอ gastric emptying และส่งผลต่อการยับยั้งกลูคากอนในระดับต่ำกว่า GLP-1 จึงทำให้การศึกษาเพื่อผลิตเป็นยารักษาเบาหวานน้อยกว่า GLP-1 (Thornberry and Gallwitz 2009; Kulasa and Edelman 2010)

การควบคุมการหลั่ง GLP-1 และ GIP เกิดจากปัจจัยต่างๆ ได้แก่ สารอาหาร ระบบฮอร์โมนและระบบประสาท ปริมาณการหลั่ง GLP-1 และ GIP เป็นผลโดยตรงจากสารอาหารเป็นหลัก โดยในระยะแรกการหลั่งใช้เวลาเป็นนาทีหลังรับประทานอาหาร และจะหลั่งสารอย่างต่อเนื่องประมาณ 30-60 นาที โดยขั้นตอนนี้ได้รับอิทธิพลจากระบบประสาทและฮอร์โมนร่วมด้วย ต่อมาเข้าสู่ระยะที่ 2 มีการหลั่ง GLP-1 และ GIP ต่อเนื่องอีกประมาณ 1-3 ชั่วโมง ปฏิกิริยาเหล่านี้เกิดขึ้นจากการสัมผัสโดยตรงระหว่างอาหารที่อยู่ในทางเดินอาหารกับ L-cell ในลำไส้ ซึ่งระดับของ GLP-1 ในกระแสเลือดที่ภาวะอดอาหาร (fasting) อยู่ในช่วง 5-10 พิโคโมลต่อลิตร และจะหลั่งออกมาเพิ่มขึ้น 2-3 เท่าโดยประมาณ 10 - 30 พิโคโมลต่อลิตรเพื่อตอบสนองต่ออาหารประเภทกลูโคส ไขมัน คาร์โบไฮเดรต และสารผสมจากกรดอะมิโน (amino acid mixture) แต่ไม่พบผลดังกล่าวจากการรับประทานอาหารโปรตีน ดังนั้นเมื่อระดับของ GLP-1 เพิ่มขึ้นจึงส่งผลต่ออวัยวะต่างๆ คือ GLP-1 มีผลต่อเบตาเซลล์ของตับอ่อน เพิ่มการสร้างและการหลั่งของอินซูลินเมื่อระดับกลูโคสในกระแสเลือดมากกว่า 4 มิลลิโมล่าร์หรือเท่ากับประมาณ 72 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ถ้าระดับกลูโคสน้อยกว่าระดับนี้ทั้ง GLP-1 และ GIP จะคงอยู่ในระดับปกติ ซึ่งเรียกว่า glucose-dependent manner (Yu and Wang 2008; Thornberry and Gallwitz 2009; Kulasa and Edelman 2010)

นอกจากนี้พบว่า GLP-1 และ GIP สามารถกระตุ้นการหลั่งของอินซูลินได้ถึงร้อยละ 50-75 เมื่อมีระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่าระดับปกติ อย่างไรก็ตาม GLP-1 และ GIP ถูกทำลายได้อย่างรวดเร็ว ส่งผลให้การกระตุ้นการหลั่งอินซูลินโดยฮอร์โมนทั้ง 2 ชนิดนี้ลดลง อย่างไรก็ตามฮอร์โมน GLP-1 และ GIP มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่า GLP-1 มีปริมาณที่ลดลงในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวเมื่อเทียบกับ GIP ที่อาจเท่าเดิมหรือลดลงไม่มาก ส่วนผลการทดลองทั้งในหลอดทดลองและทางคลินิกพบว่าการให้ยาที่ส่งผลต่อ GLP-1 มีผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดเด่นกว่าการให้ยาที่ส่งผลต่อ GIP ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการรักษาเบาหวานโดยการเพิ่มระดับของฮอร์โมน GLP-1 คือ

1) เพิ่มระดับ GLP-1 ที่มีอยู่ในร่างกายได้แก่ ยากลุ่ม GLP-1 enhancer หรือ Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP-4) inhibitors โดยลดการทำลาย GLP-1 จากเอนไซม์ DPP-4 ที่มีอยู่ในร่างกาย เช่น sitagliptin, vildagliptin และ saxagliptin เป็นต้น

2) ให้ GLP-1 เข้าสู่ร่างกายได้แก่ ยาในกลุ่ม GLP-1 mimetic/analogs เช่น exenatide และ liraglutide เป็นต้น

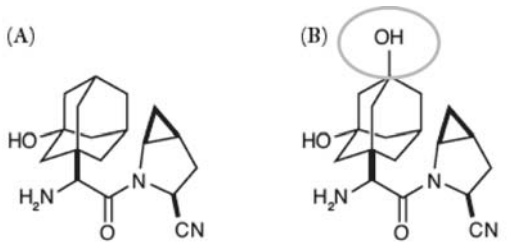
เอนไซม์ DPP-4/CD26

Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) เป็นเอนไซม์หลักในการควบคุมระดับฮอร์โมน GLP-1 และ GIP ในกระแสเลือด เอนไซม์ DPP-4 ทำให้ฮอร์โมน GLP-1 และ GIP เปลี่ยนเป็นรูปแบบที่ไม่สามารถส่งผลต่อการหลั่งอินซูลิน ภายในเวลา 1-2 นาทีและ 5-7 นาทีตามลำดับ เนื่องจากเอนไซม์ DPP-4 เข้าไปตัดสาย peptides ของ GLP-1 ที่ตำแหน่งกรดอะมิโน alanine หรือ proline ในตำแหน่งที่ 2 ของ N-terminal dipeptide

DPP-4 มีอยู่ทั่วไปในร่างกาย เป็นสมาชิกของ endopeptidase family ซึ่งประกอบด้วย fibroblast activation protein α (FAP α), DPP-2, DPP-8 และ DPP-9 โดย DPP-4 สามารถตรวจพบได้ใน endothelium ของอวัยวะต่างๆ และยังสามารถวัดระดับในกระแสเลือดได้ นอกจากนี้ยังพบบนเยื่อหุ้มเซลล์ของ activated T lymphocyte หรือที่เรียกว่า CD26 สำหรับ DPP-8 และ DPP-9 นั้นมีกระจายอยู่ทั่วร่างกายและมีจำเพาะในสิ่งมีชีวิตแต่ละชนิด เอนไซม์ DPP-8 และ DPP-9 เป็นเอนไซม์ที่ล่องลอยอยู่ในไซโตพลาสซึม ไม่ได้เป็นสารตั้งต้นหรือผลิตผลใดๆ ในเซลล์ และยังไม่

ทราบถึงหน้าที่ที่จำเพาะเจาะจงภายในเซลล์ ดังนั้น ความจำเพาะต่อเอนไซม์ DPP-4 จึงเป็นปัจจัยสำคัญในการพัฒนายากลุ่ม DPP-4 inhibitors เนื่องจากเอนไซม์อยู่ในกลุ่ม peptidase ซึ่งมีสมาชิกในกลุ่มมาก หากมีการยับยั้งหรือส่งผลอย่างไม่จำเพาะเจาะจงต่อเอนไซม์ DPP-4 อาจส่งผลต่อเอนไซม์ตัวอื่นๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลที่เกิดกับ DPP-8 และ DPP-9 ทำให้เกิด immunotoxicity หรือ multi-organ toxicities ได้แก่ alopecia, thrombocytopenia, anemia, ม้ามโตมากขึ้น ในหนู และถ่ายเหลวเป็นเลือดในสุนัขได้ (Combettes 2006; Ahren 2009; Focosi, Kast et al. 2009; Tahrani, Piya et al. 2009; Thornberry and Gallwitz 2009; Mulakayala, Reddy Ch et al. 2010; Singh, Sethi et al. 2010; Tahrani, Piya et al. 2010)

SAXAGLIPTIN



(A) Saxagliptin (B) BMS-510849 (active metabolite of saxagliptin) (Tahrani, Piya et al. 2009)

Saxagliptin อยู่ในกลุ่ม DPP-4 inhibitors ได้รับอนุมัติขึ้นทะเบียนจาก US FDA เมื่อเดือนกรกฎาคม 2552 โดยให้ยาร่วมกับการดูแลเรื่องอาหารและการออกกำลังกายเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ดีขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นผู้ใหญ่ saxagliptin เป็นยาที่มีความแรงในการยับยั้งเอนไซม์ DPP-4 ได้ดี สามารถยับยั้ง DPP-4 แบบผันกลับได้และแย่งจับกับเอนไซม์แบบแข่งขัน เห็นผลการรักษาได้อย่างรวดเร็วภายใน 2-4 สัปดาห์ บริหารยาวันละ 1 ครั้ง ยามีค่าชีวสมมูลมากกว่าร้อยละ 80 ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี เกิดภาวะ hypoglycemia ที่ต่ำ โดยพบว่า active metabolite ของ saxagliptin มีความสามารถเพียงครึ่งหนึ่งในการยับยั้ง DPP-4 เมื่อเทียบกับ parent compound ของยานี้ (Ammirati, Andrews et al. 2009; Deacon and Holst 2009; Tahrani, Piya et al. 2009)

เภสัชจลนศาสตร์ ของยา saxagliptin นั้นขึ้นอยู่กับปฏิกิริยาของตำแหน่งที่เกิดพันธะระหว่างยาและเอนไซม์ DPP-4 (DPP-4 binding site) พบว่า saxagliptin มีความสามารถในการยับยั้งเฉพาะ (selectivity) ต่อ DPP-4 ได้ดี โดยมีค่า inhibition constant (Ki) ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสประมาณ 1.3 นาโนโมล่าร์นั่นคือ saxagliptin มีความสามารถในการยับยั้งเฉพาะสูงต่อ DPP-4 ยา saxagliptin ความจำเพาะเจาะจง (specificity) ต่อเอนไซม์ DPP-4 ได้มากกว่าเอนไซม์ตัวอื่นๆ โดยพบว่าความจำเพาะเจาะจงของ saxagliptin ต่อ DPP-4 มากกว่า DPP-8 ประมาณ 400 เท่า และ มากกว่า DPP-9 ประมาณ 75 เท่า สำหรับความไว (sensitivity) ของยา saxagliptin ต่อ DPP-4 นั้นวัดโดยใช้ค่า IC_{50} พบว่า saxagliptin มีค่าเท่ากับ 26 นาโนโมล่าร์นั่นคือ saxagliptin มีความไวสูงต่อ DPP-4 สามารถกล่าวได้ว่ายา saxagliptin มีผลต่อเอนไซม์ DPP-4 ทั้งในเรื่อง selectivity, specificity และ sensitivity (Deacon and Holst 2009; Tahrani, Piya et al. 2009)

เภสัชพลศาสตร์ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าการให้ยา saxagliptin นั้นส่งผลต่อการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ DPP-4 ตลอด 24 ชั่วโมงที่ขนาดยา 5 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และมีค่า mean time to maximum concentration (Tmax) ของยา saxagliption เท่ากับ 2 ชั่วโมง ส่วน active metabolite (5-hydroxy saxagliptin) เท่ากับ 4 ชั่วโมง นั่นหมายถึงระยะเวลาเฉลี่ยที่ระดับยามากที่สุดในกระแสเลือดคือ 2 - 4 ชั่วโมงหลังรับประทานยา สำหรับค่า maximum concentration (Cmax) และ area under the curve (AUC) นั้นพบว่าเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่เพิ่มขึ้น (ขนาดยา 2.5 - 400 มิลลิกรัม) ค่า bioavailability มีค่ามากกว่าร้อยละ 80 สำหรับค่า mean plasma terminal half-life (t1/2) หรือค่าครึ่งชีวิตของตัวยาเท่ากับ 2.5 ชั่วโมง และ active metabolite 3.1 ชั่วโมง การ metabolism ยานั้นเกิดขึ้นที่ตับเป็นหลัก โดยผ่าน cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5) ดังนั้นเมื่อให้ร่วมกับยาที่มีผลยับยั้งหรือเหนี่ยวนำ CYP3A4/5 จึงอาจส่งผลต่อเภสัชพลศาสตร์ของทั้งตัวยาและ active metabolite ได้ การกำจัดยาพบ

ได้ทั้งที่ตับและไตโดยร้อยละ 75 ของยา saxagliptin ถูกกำจัดทางปัสสาวะ และประมาณร้อยละ 22 ถูกกำจัดทางอุจจาระ ผลต่อระดับ GLP-1 ในกระแสเลือดพบว่า saxagliptin ทำให้ระดับ GLP-1 เพิ่มขึ้นได้มากถึง 3 เท่าจากระดับปกติ ผลต่อการทำงานของตับมีการศึกษาเกี่ยวกับเภสัชพลศาสตร์ของยาที่ขนาด 10 มิลลิกรัม ทำการศึกษาในผู้ป่วยสองกลุ่ม กลุ่มแรกเป็นผู้ป่วย hepatic impairment (child-pugh scores; class A-C) 18 คน เทียบกับกลุ่มตัวอย่างสุขภาพดีจำนวนเท่ากัน พบว่าเภสัชพลศาสตร์มีความแตกต่างกัน ด้วยเหตุนี้จึงควรระมัดระวังในการใช้ยาในผู้ป่วยโรคตับ (Deacon and Holst 2009; Tahrani, Piya et al. 2009; Sharma 2010)

การศึกษาทางคลินิกของยา saxagliptin

ผลทางคลินิกของยา saxagliptin พบว่าขนาดยาที่แนะนำต่อวันคือ 2.5 - 5 มิลลิกรัม เมื่อให้ยาเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่ามีผลลด HbA_{1C} ได้ 0.45% ถึง 0.73% จากค่าเริ่มต้น โดยส่งผลทางคลินิกต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดทั้ง HbA_{1C}, FPG และ PPG การศึกษาทดลองในหลอดทดลองพบว่ามีผลเพิ่มการทำงานของเบตาเซลล์ (HOMA-B เพิ่มขึ้นร้อยละ 17-25) (Ahren 2009; Sharma 2010)

การทดลองทางคลินิกของยานี้ประกอบด้วยการใช้ยาเป็นยาเดี่ยว การให้ร่วมกับยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับอยู่แล้วได้แก่ metformin, sulfonylureas และ thiazolidinediones

Rosenstock และคณะ ทำการศึกษาแบบ randomized, double-blind, multicenter, placebo controlled ทำการศึกษา 24 สัปดาห์ เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา saxagliptin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 รายใหม่ที่ยังไม่เคยได้รับประทานยาเบาหวานชนิดใดมาก่อนจำนวน 401 คน มีค่า HbA_{1C} เริ่มต้นอยู่ในช่วง 7% ถึง 10% กลุ่มทดลองได้รับยา saxagliptin ขนาด 2.5, 5, หรือ 10 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยจำนวน 66 คนที่มีค่า HbA_{1C} อยู่ในช่วงมากกว่า 10% ถึงน้อยกว่าหรือเท่ากับ 12% ได้รับยา saxagliptin ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่ายา saxagliptin ทุกขนาดยาส่งผลลดระดับ HbA_{1C} อยู่ในช่วง 0.62% ถึง 0.73% จากค่าเริ่มต้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.0001) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยพบว่าความแตกต่างทั้ง 2 กลุ่มนี้ สามารถตรวจพบได้ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ของการรักษา ส่วนการลด FPG เมื่อเทียบกับยาหลอก พบว่าสามารถลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.0075) โดยระดับ FPG ที่ลดลงได้อยู่ในช่วง 15-23 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยสามารถตรวจพบได้ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ของการรักษา นอกจากนี้ saxagliptin ยังสามารถลด PPG และทำให้ผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด (HbA_{1C} < 7%) ได้ร้อยละ 35-41 ซึ่งมากกว่าในกลุ่มยาหลอกที่พบร้อยละ 24 (Rosenstock, Aguilar-Salinas et al. 2009)

Defronzo และคณะ ทำการศึกษาแบบ randomized, double-blind ระยะเวลาการศึกษา 24 สัปดาห์ ผู้เข้าร่วมการศึกษา 743 คน เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา saxagliptin แบบที่ให้เพิ่มกับยาเดิมคือ metformin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลให้เหมาะสมได้ ผู้ป่วยได้รับ metformin ขนาด 1,500-2,550 มิลลิกรัมต่อวัน มีค่า HbA1C 7 - 10% เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยา saxagliptin ขนาด 2.5 -10 มิลลิกรัมต่อวัน วันละ 1 ครั้ง กับกลุ่มที่ได้รับยา metformin ร่วมกับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา saxagliptin มีค่า HbA_{1C} ลดลงได้มากกว่ากลุ่มยาหลอก 0.71% ถึง 0.83% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.0001) นอกจากนี้ยังพบว่า saxagliptin สามารถลด FPG ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.0001) เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก โดยลดได้มากกว่ากลุ่มยาหลอก 16-24 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ส่วน PPG ในกลุ่ม saxagliptin สามารถลดลงมากกว่าในกลุ่มยาหลอกได้อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน (DeFronzo, Hissa et al. 2009)

Chacra และคณะ ทำการศึกษาแบบ randomized, double-blind ระยะเวลา 24 สัปดาห์ มีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 768 คน เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา saxagliptin แบบที่ให้เพิ่มกับยาเดิมคือ SUs ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาเคยได้รับ glyburide ขนาด 7.5 มิลลิกรัมต่อวันเพียงชนิดเดียว ก่อนการศึกษาผู้ป่วยมีค่า HbA_{1C} เฉลี่ย 8.4% โดยเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยา saxagliptin ขนาด 2.5 หรือ 5 มิลลิกรัมต่อวัน วันละ 1 ครั้ง กับกลุ่มที่ได้รับยา

glyburide เพิ่มอีก 2.5 มิลลิกรัมต่อวันและเพิ่มขนาดยาได้จนถึงขนาดรวมวันละ 15 มิลลิกรัม เมื่อครบระยะเวลา 24 สัปดาห์พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา saxagliptin 2.5 และ 5 มิลลลิกรัมต่อวันสามารถลดระดับ HbA_{1C} 0.54% และ 0.64% ตามลำดับ ซึ่งลดได้มากกว่าในกลุ่มที่ได้รับการเพิ่มขนาด glyburide ชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.0001) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ glyburide ชนิดเดียวมีระดับ HbA_{1C} เพิ่มขึ้นร้อยละ 0.08 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น นอกจากนี้พบว่า FPG ในกลุ่มที่ได้ saxagliptin 2.5 หรือ 5 มิลลิกรัมมีค่าระดับน้ำตาลลดลง 7.1 และ 9.7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05) เมื่อเทียบกับยาหลอกที่เพิ่มขึ้น 0.7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เช่นเดียวกับ PPG ที่ขนาดยา saxagliptin 2.5 และ 5 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดระดับน้ำตาลได้อย่างมีนัยสำคัญ (P<0.0001) เท่ากับ 30.9 และ 34.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกที่เพิ่มขึ้น 7.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (Chacra, Tan et al. 2009)

Hollander และคณะ ทำการศึกษาแบบ rando mized, double-blind เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ ในผู้ป่วยจำนวน 565 คน เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา saxagliptin ที่ให้เพิ่มกับยาเดิมคือ TZDs ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ โดยมีค่า HbA_{1C} ก่อนการศึกษาอยู่ในช่วง 7% ถึง 10.5% ได้รับยา saxagliptin ขนาด 2.5 หรือ 5 มิลลิกรัมต่อวัน หรือได้รับยาหลอกโดยให้เพิ่มไปกับ pioglitazone ขนาด 30 หรือ 45 มิลลิกรัม หรือ rosiglitazone ขนาด 4 หรือ 8 มิลลิกรัม เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา saxagliptin ขนาด 2.5 และ 5 มิลลิกรัม สามารถลดระดับ HbA_{1C} จากค่าเริ่มต้นได้เท่ากับ 0.66% และ 0.94% ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกที่ลดลง 0.30% นอกจากนี้พบว่าที่ขนาดยาดังกล่าวยังสามารถลดระดับ FPG ได้เท่ากับ 14.3 และ 17.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.01) เมื่อเทียบกับยาหลอกที่เพิ่มขึ้น 2.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และพบว่ายาทั้ง 2 ขนาดสามารถลด PPG ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.0001) เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยจำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ HbA_{1C} ให้ได้น้อยกว่า 7% ได้อย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา saxagliptin เท่ากับร้อยละ 42 ในทั้ง 2 ขนาดยาดังกล่าว เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกที่เท่ากับร้อยละ 26 (Hollander, Li et al. 2009)

Goke และคณะ ทำการศึกษาแบบ randomized, double-blind, multicenter, parallel-group, active-controlled, non-inferiority ระยะเวลา 52 สัปดาห์ เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา saxagliptin เทียบกับ glipizide แบบที่ให้ร่วมกับ metformin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ด้วย metformin เพียงชนิดเดียว จำนวน 858 คน โดยเป็นผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และมีค่า HbA_{1C} 6.5 -10% เมื่อเริ่มการศึกษา ผู้ป่วยทุกคนได้รับยา metformin อย่างน้อย 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน โดยกลุ่มที่ 1 ได้รับยา saxagliptin 5 มิลลิกรัมต่อวัน กลุ่มที่ 2 ได้รับยา glipizide 5 - 20 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าการให้ยา saxagliptin ร่วมกับ metformin เปรียบเทียบกับการให้ยา glipizide ร่วมกับ metformin นั้นส่งผลลดระดับ HbA_{1C} ได้เท่ากับ 0.74% และ 0.80% ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบผลต่อการเกิด hypoglycemia จากกลุ่มที่ได้ saxagliptin ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ glipizide (ร้อยละ 3.0 และ 36.3 ตามลำดับ, p<0.0001) ผลต่อน้ำหนักตัวในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา saxagliptin น้ำหนักลดลง 1.1 กิโลกรัมแต่กลุ่ม glipizide น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 1.1 กิโลกรัม ผลต่ออาการไม่พึงประสงค์เมื่อไม่ได้พิจารณาภาวะ hypoglycemia ร่วมด้วยนั้นพบว่าทั้ง 2 กลุ่มเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน โดยในกลุ่มที่ได้ saxagliptin พบร้อยละ 60 และกลุ่มที่ได้ glipizide พบร้อยละ 57.2 ดังนั้นการให้ยา saxagliptin ร่วมกับ metformin เทียบกับการให้ glipizide ร่วมกับ metformin ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ saxagliptin มีประสิทธิผลในการรักษาไม่ได้ด้อยไปกว่ากลุ่มที่ได้ glipizide แต่ในกลุ่มที่ได้ saxagliptin นั้นส่งผลต่อน้ำหนักตัวและอัตราการเกิดภาวะ hypoglycemia ที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ glipizide อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Göke, Gallwitz et al. 2010)

ปฏิกิริยาระหว่างยา

ปฏิกิริยาระหว่างยานั้นเป็นผลทางเภสัชพลศาสตร์ ซึ่ง saxagliptin ถูก metabolite เป็น active metabolite โดย cytochrome P450 CYP3A4/5 แต่ตัวยานั้นไม่ได้ส่งผลกระตุ้นหรือยับยั้ง CYP3A4 ดังนั้นการให้ยาร่วม

กับยาที่มีผลต่อ CYP3A4 จึงควรพิจารณาดังนี้ (Anonymous 2009; Tahrani, Piya et al. 2009)

เมื่อให้ยา saxagliptin ร่วมกับ simvastatin ซึ่งยานี้ถูก metabolite โดยระบบเอนไซม์เช่นเดียวกับยา saxagliptin พบว่า Cmax ของยา saxagliptin เพิ่มขึ้นร้อยละ 21 และ AUC_{tau} เพิ่มขึ้นร้อยละ 12 ในทางกลับกัน saxagliptin ไม่ได้ส่งผลใดๆ ต่อระดับยา simvastatin ดังนั้นจาก Cmax ที่เพิ่มขึ้นแต่มิได้มีนัยสำคัญทางคลินิก จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาทั้ง 2 ตัวเมื่อให้ร่วมกัน

เมื่อให้ยา saxagliptin ร่วมกับ ketoconazole ซึ่ง ketoconazole ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4/5 ได้มาก โดยพบว่า Cmax ของยา saxagliptin เพิ่มขึ้นร้อยละ 62 และ AUC_{∞} เพิ่มขึ้นร้อยละ 145 ส่วน active metabolite นั้นพบว่า Cmax ลดลงร้อยละ 95 และ AUC_{∞} ลดลงร้อยละ 88 แต่ saxagliptin นั้นไม่ได้ส่งผลใดๆ ต่อระดับยา ketoconazole จึงปรับขนาดยา saxagliptin เมื่อให้ร่วมกับ ketoconazole โดยปรับลดขนาดยา saxagliptin เป็นวันละ 2.5 มิลลิกรัม

เมื่อให้ยา saxagliptin ร่วมกับ digoxin ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น p-glycoprotein substrate พบว่ายา 2 ตัวนี้ไม่ได้มีผลต่อเภสัชพลศาสตร์ต่อกันที่ steady state ดังนั้นไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาทั้ง 2 ตัวเมื่อต้องให้ร่วมกัน

สำหรับยาที่เหนี่ยวนำเอนไซม์ปานกลาง เช่น erythromycin, fluconazole, grape fruit juice และ verapamil เป็นต้น สิ่งที่ควรปฏิบัติคือติดตามผลของการให้ยา 2 ชนิดร่วมกัน แต่อาจไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

ยาที่เหนี่ยวนำเอนไซม์ได้มาก เช่น atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, nelfinavir และ saquinavir เป็นต้น สิ่งที่ควรปฏิบัติคือพิจารณาให้ยา saxagliptin ในขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน

บทสรุป

Saxagliptin เป็นยาที่อยู่ในกลุ่ม DPP-4 inhibitors และที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น แต่เนื่องด้วยเป็นยาที่มี active metabolite จึงทำให้สามารถบริหารยาวันละ 1 ครั้งได้ เนื่องจากทั้งตัวยาและ active metabolite ถูกขับออกทางไตดังนั้นในผู้ป่วย renal impairment ควรมีการปรับขนาดยา นอกจากนี้ saxagliptin ถูกเปลี่ยนสภาพผ่าน cytochrome P450 ดังนั้นจำเป็นต้องลดขนาดยานี้เมื่อให้ร่วมกับยาที่เป็น CYP3A4 inhibitor ที่แรง ยา saxagliptin สามารถให้เป็นยาเดี่ยว หรือให้ร่วมกับ metformin, glyburide หรือ glitazone โดยสามารถลด FPG, PPG และ HbA_{1C} ได้อย่างมีนัยสำคัญ และยังไม่ส่งผลต่อการเกิด hypoglycemia รวมถึงไม่มีผลทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น

เอกสารอ้างอิง

Ahren, B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin--diabetes control and potential adverse events. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23(4): 487-498.

Ammirati, MJ, Andrews, KM, et al. (3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-[(2S,4S)-(4-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-y l)-pyrrolidin-2-yl]-methanone: a potent, selective, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor. Bioorg Med Chem Lett 2009; 19(7): 1991-1995.

Anonymous. Saxagliptin (Onglyza) for type 2 diabetes. Med Lett Drugs Ther 2009; 51(1324): 85-886.

Barnett, AH. New treatments in type 2 diabetes: a focus on the incretin-based therapies. Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70(3): 343-353.

Chacra, AR, Tan, GH, et al. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Int J Clin Pract 2009; 63(9): 1395-1406.

Combettes, MM. GLP-1 and type 2 diabetes: physiology and new clinical advances. Curr Opin Pharmacol 2006; 6(6): 598-605.

Deacon, CF and Holst, JJ. Saxagliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. Adv Ther 2009; 26(5): 488-499.

DeFronzo, RA, Hissa, MN, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. Diabetes Care 2009; 32(9): 1649-1655.

Focosi, D, Kast, RE, et al. Enhancement of hema topoietic stem cell engraftment by inhibition of CXCL12 proteolysis with sitagliptin, an oral dipeptidyl-peptidase IV inhibitor: a report in a case of delayed graft failure. Leuk Res 2009; 33(1): 178-181.

Göke, B, Gallwitz, B, et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. International Journal of Clinical Practice 2010; 64(12): 1619-1631.

Havale, SH and Pal, M. Medicinal chemistry approaches to the inhibition of dipeptidyl peptidase-4 for the treatment of type 2 diabetes. Bioorg Med Chem 2009; 17(5): 1783-1802.

Hollander, P, Li, J, et al. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(12): 4810-4819.

Kulasa, K and Edelman, S. Saxagliptin: the evidence for its place in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Core Evid 2010; 5: 23-37.

Mulakayala, N, Reddy Ch, U, et al. Synthesis of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a brief overview. Tetrahedron 2010; 66(27-28): 4919-4938.

Rosenstock, J, Aguilar-Salinas, C, et al. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin 2009; 25(10): 2401-2411.

Sharma, M. Role of saxagliptin as monotherapy or adjunct therapy in the treatment of type 2 diabetes. Ther Clin Risk Manag 2010; 6: 233-237.

Singh, S, Sethi, S, et al. RBx-0597, a potent, selective and slow-binding inhibitor of dipeptidyl peptidase-IV for the treatment of type 2 diabetes. Eur J Pharmacol 2010; [Epub ahead of print].

Tahrani, AA, Piya, MK, et al. Saxagliptin: a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Adv Ther 2009; 26(3): 249-262.

Tahrani, AA, Piya, MK, et al. Glycaemic control in type 2 diabetes: targets and new therapies. Pharmacol Ther 2010; 125(2): 328-361.

Thornberry, NA and Gallwitz, B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23(4): 479-486.

Yu, BS and Wang, AR. Glucagon-like peptide 1 based therapy for type 2 diabetes. World J Pediatr 2008; 4(1): 8-13.