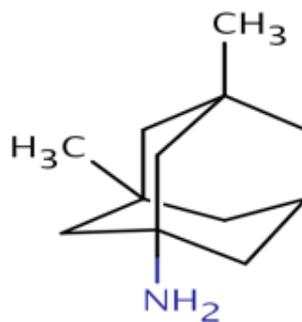


ยานำรู้

Memantine

วิณา กมลสัมฤทธิ์ผล, วท.ม.(เภสัชศาสตร์)*

สูตรโครงสร้าง



ชื่อสามัญทางยา (Generic name)

Memantine

FDA-Labeled indications : Alzheimer's disease (Moderate to Severe)

Non-FDA Labeled Indications : Dementia

ชื่อการค้า (Trade name)

Ebixa®

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of Action)

ในคนปกติ

ในสภาวะพัก NMDA receptor ที่ postsynaptic neuron จะมี Mg^{2+} ปิดอยู่ที่ cationic channel ทำให้ Ca^{2+} ไม่สามารถเข้าเซลล์ได้ เมื่อระดับ Ca^{2+} ในเซลล์ต่ำ จึงไม่เกิดการส่งสัญญาณประสาท สัญญาณรบกวนก็จะน้อย เมื่อมีการกระตุ้น Presynaptic neuron จะปล่อย Glutamate ออกมา ไปกระตุ้น non-NMDA glutamate receptor ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้า ไปทำให้ Mg^{2+} หลุดออกจาก Cationic channel ของ NMDA receptor, Ca^{2+} จึงสามารถเข้าเซลล์ได้ จึงเกิดการ

รูปแบบของยา (Dosage form)

film-coated tablet

ประเภทของยา (Pharmacologic Category)

N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist

ข้อบ่งใช้ (Use)

ใช้รักษาภาวะสมองเสื่อมขั้นปานกลางถึงขั้นรุนแรงที่เกิดเนื่องจากโรคอัลไซเมอร์

* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

ส่งสัญญาณประสาทขึ้นในสภาวะที่มีสัญญาณรบกวนน้อย

ผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพ

ในสภาวะพัก Presynaptic neuron จะมีการหลั่ง Glutamate ออกมามากกว่าปกติ จึงเกิดการเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้า ทำให้ Mg^{2+} หลุดออกจาก NMDA receptor, Ca^{2+} จึงสามารถเข้าเซลล์ได้เกิดเป็นสัญญาณที่ไม่ต้องการขึ้นในขณะที่ยังไม่มีการส่งสัญญาณประสาท และเมื่อมีการส่งสัญญาณประสาทมากระตุ้น Presynaptic neuron ก็จะทำให้เกิดการหลั่ง Glutamate ออกมาในขณะที่มี Glutamate มากอยู่แล้ว จึงเกิดการส่งสัญญาณประสาทในภาวะที่มีสัญญาณประสาทที่ไม่ต้องการรบกวน จึงอาจทำงานได้ไม่เต็มที่

โดยสรุปการออกฤทธิ์ของยา มีฤทธิ์เป็น Uncompetitive N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist ชนิด Moderate voltage dependence ยับยั้งการออกฤทธิ์ของ Glutamate ให้ถูกเก็บกลับเข้าปลายประสาทได้น้อยลง เนื่องจากยาออกฤทธิ์เฉพาะที่ จะมีผลลดการนำสัญญาณประสาทเฉพาะที่ผิดปกติ โดยไม่ไปรบกวนสัญญาณที่ปกติ ช่วยให้เซลล์ประสาทที่เสื่อมลงยังคงทำหน้าที่ต่อไป Memantine มีความสามารถในการจับกับ Receptor ใน Cerebellar ได้ดีกว่า Frontal brain

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

การดูดซึม (Absorption)

ถูกดูดซึมได้ดี เมื่อให้โดยการรับประทาน

การกระจายยา (Distribution)

ยานี้จับตัวกับโปรตีนในเลือดได้ร้อยละ 45 ค่าปริมาตรการกระจายยา (Volume of distribution ; Vd) เท่ากับ 9-11 ลิตร/กก. พบ memantine มากที่สมอง โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณ Temporal

lobe, Hypothalamus และ Pons ที่โต และปอด แต่พบน้อยที่ตับ นอกจากนี้การทดลองขนาดเล็กพบว่าความเข้มข้นของ Memantine ในน้ำไขสันหลังสัมพันธ์กับระดับยาใน Serum โดยมีอัตราส่วนความเข้มข้นของยาใน CSF ต่อความเข้มข้นของยาใน Serum เฉลี่ย เท่ากับ 0.52 อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดเกี่ยวกับอัตราส่วนนี้ ทั้งนี้เนื่องมาจากความแตกต่างของการบริหารยา ระยะเวลาในการรักษา และขนาดยา

การเปลี่ยนแปลงยา (Biotransformation or metabolism)

ยา Memantine ผ่านการ Metabolize น้อยมาก ร้อยละ 57 ถึงร้อยละ 82 ของขนาดยาที่ให้ ถูกขับออกในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงทางปัสสาวะ ส่วนที่ผ่านการ Metabolize ได้สาร 3 ชนิด ซึ่งมีฤทธิ์ในการเป็น NMDA receptor antagonist เล็กน้อย

การกำจัดยาออกจากร่างกาย (Elimination)

ยาถูกขับทางไต ร้อยละ 57 ถึงร้อยละ 82 ของขนาดยาที่ให้ ถูกขับออกในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงทางปัสสาวะ ในสภาวะที่ปัสสาวะเป็นต่างจะทำให้การกำจัดยาผ่านทางไตลดลง ดังนั้น ในขณะที่กำลังใช้ Memantine อยู่ ควรควบคุมภาวะโภชนาการให้คงที่ ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยา (Half-Life) เท่ากับ 60 ถึง 80 ชั่วโมง

ขนาดยา (Dose)

เริ่มต้นคือ 5 มก./วัน สามารถปรับเพิ่มขนาดยาได้ 5 มก./วัน จนถึงขนาดยาที่ต้องการคือ 20 มก./วันโดยควรใช้ระยะเวลาประมาณ 1 สัปดาห์ในการปรับขนาดยาแต่ละครั้ง ขนาดยาที่สูงกว่า 5

มก./วัน ควรแบ่งรับประทานวันละ 2 ครั้ง

การปรับขนาดยาที่แนะนำ ใช้ขนาดยา 5 มก./วัน เป็นเวลาอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ต่อมาใช้ขนาดยา 5 มก. วันละ 2 ครั้ง นานอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ต่อมาใช้ขนาดยา 15 มก./วัน โดยแบ่งรับประทาน 5 มก. แยกมื้อกัน และ 10 มก. แยกมื้อกัน เป็นเวลาอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ต่อมาใช้ขนาดยา 10 มก. วันละ 2 ครั้ง

ขนาดยาในผู้ที่ไตทำงานบกพร่อง

ไตมีการทำงานบกพร่องไม่รุนแรงถึงปานกลาง : ไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยา

ไตมีการทำงานบกพร่องรุนแรง (Clcr 5-29 mL/min) ให้ใช้ขนาดยา 5 มก. วันละ 2 ครั้ง

วิธีบริหารยา (Drug Administration)

สามารถรับประทานยานี้พร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้

ข้อห้ามใช้ (Contraindications)

- ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ Memantine หรือ Amitriptyline
- สตรีให้นมบุตร (ยาอาจจะผ่านทางน้ำนม)

ข้อควรระวัง (Warnings/ Precautions) ควรใช้ยานี้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยต่อไปนี้

- มีประวัติโรคลมชัก เนื่องจากยานี้สามารถทำให้เกิด Seizures ได้ร้อยละ 0.2 ใน Clinical trials
- Genitourinary : ถ้า Urine pH เพิ่มขึ้น (เช่น Renal tubular acidosis , Severe UTI) ความสามารถในการขับยาออกทางปัสสาวะจะน้อยลง ทำให้ระดับยาในพลาสมาเพิ่มขึ้น
- Hepatic impairment : ยาถูก metabolite

ผ่านตับบางส่วน และขับทางปัสสาวะ (Unchanged drug) ร้อยละ 48 จึงไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วย Mild - moderate hepatic impairment แต่ถ้าในผู้ป่วย Severe hepatic impairment ให้ระมัดระวังในการใช้ยา

- Renal impairment : Mild - moderate renal impairment ไม่ต้องปรับขนาดยา Severe renal impairment (ClCr 5-29 ml/min) แนะนำให้ปรับขนาดยา

อาการข้างเคียง (Adverse Reactions)

ทั่วไป

ระบบหัวใจและหลอดเลือด : ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 4), Syncope (\geq ร้อยละ 1)

ระบบ ทางเดินอาหาร : ท้องเสีย (ร้อยละ 2-5) อาเจียน (ร้อยละ 2-3)

Musculoskeletal : ปวดหลัง (ร้อยละ 3)

ระบบประสาท : สับสน(ร้อยละ 6) มึนงง (ร้อยละ 5-7) ปวดศีรษะ (ร้อยละ 6)

ระบบหายใจ : ไอ (ร้อยละ 4)

อื่นๆ : ปวด (ร้อยละ 3)

รุนแรง (Serious)

ผิวหนัง : Stevens-Johnson syndrome

ระบบเลือด : Deep venous thrombosis

ตับ : Hepatitis, Liver failure

ระบบประสาท : Cerebral infarction, Cerebrovascular accident (\geq ร้อยละ 1), Grand mal seizure, intracranial hemorrhage, seizure (ร้อยละ 0.2), Transient ischemic attack (\geq ร้อยละ 1)

ไต : Acute renal failure

อื่นๆ : Neuroleptic malignant syndrome

อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา (Drug Interactions)

1. Carbonic anhydrase inhibitors

Carbonic anhydrase inhibitors มีคุณสมบัติทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง จึงมีผลลดการขับออกทางไตของยา อัตราการกำจัดยา (Clearance) ของ Memantine ลดลงร้อยละ 80 ที่ pH 8 การเปลี่ยนแปลง pH ให้ค่อนข้างต่าง ทำให้เกิดการสะสมของยา ซึ่งอาจเพิ่มอาการข้างเคียงจากยาได้

2. Cimetidine/ Ranitidine/ Nicotine/ Quinidine/ Triamterene/ Hydrochlorothiazide (HCTZ)

การให้ Memantine ร่วมกับ Cimetidine/ Ranitidine/ Nicotine/ Quinidine/ Triamterene หรือ HCTZ มีผลเปลี่ยนแปลงระดับยาในเลือดของ Memantine และยาดังกล่าวที่ใช้ร่วมกัน เนื่องจากเป็นยาที่ใช้ Renal cationic system เดียวกัน นอกจากนี้การให้ Memantine ร่วมกับ HCTZ มีผลลด Bioavailability ของ HCTZ ร้อยละ 20

3. Sodium bicarbonate

Sodium bicarbonate มีคุณสมบัติทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง จึงลดการขับออกทางไตของยา อัตราการกำจัดยา (Clearance) ของ Memantine ลดลงร้อยละ 80 ที่ pH 8

วิธีเก็บรักษา และความคงตัวของยา (Storage and Stability)

เก็บยาที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส

อายุของยา (Shelf-life)

2 ปี

การศึกษาทางคลินิก (Clinical trial)

Pierre N Tariot และคณะได้ทำการศึกษาแบบ Double-blinded randomized placebo-controlled trial ในผู้ป่วย Alzheimer's disease ที่มีอาการขั้นปานกลางถึงรุนแรงซึ่งได้รับการรักษาด้วย Donepezil ในขนาดคงที่ 404 ราย ในช่วงปี 2001 ถึงปี 2002 โดยให้ผู้ป่วยรับยา Memantine (5 ถึง 20 มก.) ต่อวันหรือยาหลอกเป็นเวลา 24 สัปดาห์ เมื่อสิ้นสุดการศึกษามีผู้ป่วยอยู่ในการศึกษา 322 ราย (ร้อยละ 80) ในกลุ่มที่ได้ Memantine (n=203) มีคะแนนจากการประเมินเกี่ยวกับความจำและความสามารถในการทำงานหรือการปฏิบัติตัวโดยรวมดีขึ้นเมื่อเทียบก่อนการรักษาแบบประเมินเหล่านี้ได้แก่ The Severe Impairment Battery (SIB), modified 19-item AD Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL19) รวมทั้ง Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input (CIBIC-Plus), Neuropsychiatric Inventory และ the Behavioral Rating Scale for Geriatric Patient (BGP Care Dependency Subscale) เป็นต้น

ผู้ป่วยที่ต้องหยุดการรักษาอันเนื่องมาจากอาการไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่ม Memantine 15 ราย (ร้อยละ 7.4) และจากยาหลอก 25 ราย (ร้อยละ 12.4) ตามลำดับ

บรรณานุกรม

1. Sonkusare SK, Kaul CL, Ramarao P. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders--memantine, a new hope. Pharmacol Res 2005;51:1-17.

2. Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:61-7.
3. Witt A, Macdonald N, Kirkpatrick P. Memantine hydrochloride. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:109-10.
4. Kornhuber J, Quack G. Cerebrospinal fluid and serum concentrations of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist memantine in man. *Neurosci Lett* 1995;195:137-9.
5. Collingridge GL, Bliss TV. Memories of NMDA receptors and LTP. *Trends Neurosci* 1995 ;18:54-6.
6. Choi DW. Excitotoxic cell death. *J Neurobiol* 1992;23:1261-76.
7. Zarghi A, Shafaati A, Foroutan SM, Khoddam A, Madadian B. Sensitive and rapid HPLC method for determination of memantine in human plasma using OPA derivatization and fluorescence detection: application to pharmacokinetic studies. *Sci Pharm* 2010;78:847-56.
8. Chou T, Rao N, Ventura D, Vinik A, Abramowitz W. The pharmacokinetic and pharmacodynamics interaction of memantine HCL and gluvovance in healthy young subjects. *Diabetes* 2003; 52: A443-4.
9. Porter RH, Greenamyre JT. Regional variations in the pharmacology of NMDA receptor channel blockers: implications for therapeutic potential. *J Neurochem* 1995;64:614-23.
10. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:317-24.