

ยานำรู้

Sitagliptin

รัชดา ลายทิพย์ ภบ.*

สูตรโครงสร้าง (Structural formula)



ชื่อยา (Generic name)

Sitagliptin

ชื่อการค้า (Trade name)

Januvia®

ประเภทยา (Therapeutic Category)

ยาชนิดรับประทานสำหรับรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 กลุ่มยับยั้งเอนไซม์ Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP-4) ประเภทยาออกับัญชียาหลักแห่งชาติ

รูปแบบยาที่มีจำหน่าย (Dosage form)

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม ขนาด 100 มิลลิกรัม

ข้อบ่งใช้ (Indication)

- ใช้เป็นยาเดี่ยวเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย

- ให้ยาร่วมกับ Metformin หรือยาที่กระตุ้น PPAR แกมมา (เช่น thiazolidinedione) เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาตัวใดตัวหนึ่งรวมกับการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายแล้วยังควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดยังไม่ดีพอ

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of Action)

ยับยั้งเอนไซม์ dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) มีผลทำให้ระดับฮอร์โมนกลุ่ม incretin 2 ชนิด คือ glucagon-like peptide-1 (GLP-1) และ glucose-dependent insulintropic peptide (GIP) เพิ่มขึ้นในกระแสเลือด ฮอร์โมนกลุ่ม incretin มีหน้าที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด โดยเพิ่มการหลั่งอินซูลินจากเบต้าเซลล์ของตับอ่อน และลดการหลั่งกลูคากอนจากแอลฟาเซลล์ของตับอ่อนเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดปกติหรือสูงขึ้น แต่ฤทธิ์

* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

ดังกล่าวจะไม่ปรากฏหากระดับน้ำตาลในเลือดลดต่ำลง

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

การดูดซึม (absorption): รวดเร็ว

ค่าชีวประสิทธิผลสมบูรณ์ (Absolute

Bioavailability) : ประมาณร้อยละ 87

การกระจายยา (Distribution) : 198 ลิตร

การจับกับโปรตีนในพลาสมา (Plasma protein binding) : ร้อยละ 38

การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism) :

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายา Sitagliptin ผ่าน CYP 3A4 และ CYP 2C8 เพียงเล็กน้อย

การขจัดยา (Elimination) : ขับถ่ายทางปัสสาวะเป็นหลักประมาณร้อยละ 87 (ร้อยละ 79 อยู่ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง พบในรูป metabolite 6 ชนิดประมาณร้อยละ 16) ขับออกทางอุจจาระร้อยละ 13

เวลาครึ่งชีวิตของยา (Half-life elimination) : 12.4 ชั่วโมง

ขนาดยา (Dose)

สำหรับผู้ใหญ่ (รวมถึงผู้สูงอายุ) รับประทานครั้งละ 100 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ให้พร้อมอาหารหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้

สำหรับผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง

ผู้ป่วยที่ไตเสื่อมเล็กน้อย (ค่า Creatinine Clearance [CrCl] มากกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งเทียบกับระดับเซรัม ครีอะตินีน น้อยกว่า 1.7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในผู้ชาย และ น้อยกว่า 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในผู้หญิง) ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดการใช้ยา

ผู้ป่วยที่ไตเสื่อมปานกลาง (ค่า Creatinine Clearance [CrCl] มากกว่า 30 ถึง 50 มิลลิลิตร

ต่อนาที ซึ่งเทียบกับระดับเซรัม ครีอะตินีนมากกว่า 1.7 ถึง 3.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในผู้ชาย และมากกว่า 1.5 ถึง 2.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในผู้หญิง) แนะนำให้ Sitagliptin ขนาด 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง

ผู้ป่วยที่ไตเสื่อมรุนแรง (ค่า Creatinine Clearance [CrCl] น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งเทียบกับระดับเซรัม ครีอะตินีน มากกว่า 3.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในผู้ชาย และมากกว่า 2.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในผู้หญิง) หรือผู้ป่วยไตเสื่อมที่ต้องฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ควรใช้ยา Sitagliptin ขนาด 25 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยสามารถรับประทานยาตามเวลาปกติโดยไม่ต้องคำนึงถึงเวลาที่ใช้เครื่องไตเทียม

ข้อควรระวัง (Warnings/ Precautions)

- ภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ
 - ภาวะไตเสื่อมระดับปานกลางหรือรุนแรง หรือผู้ป่วยไตเสื่อมที่ต้องฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแนะนำให้ปรับขนาดการใช้ยา
 - ยา Sitagliptin จัดอยู่ใน Pregnancy Category B ไม่ทำให้เกิดวิรูปของตัวอ่อนในสัตว์ทดลองไม่มีข้อมูลเพียงพอในคน จึงไม่แนะนำให้ใช้ในสตรีมีครรภ์
 - ยา Sitagliptin ถูกขับออกทางน้ำนมในหนู แต่ยังไม่มีความชัดเจนในคน จึงไม่ควรใช้ในหญิงที่ให้นมบุตร
 - ไม่มีรายงานประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี
- ### ข้อห้ามใช้ (Contraindication)
- ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ส่วนประกอบใดๆ ในยาตัวนี้
 - ไม่ควรใช้ยา Sitagliptin ในผู้ป่วยที่เป็น

เบาหวานชนิดที่ 1 หรือเพื่อรักษาภาวะเลือดเป็นกรดจากเบาหวาน (diabetic ketoacidosis)

อาการข้างเคียง (Adverse Reactions)

- ระบบทางเดินอาหาร : ท้องเสีย(ร้อยละ 3) ปวดท้อง (ร้อยละ 2) คลื่นไส้ (ร้อยละ 1)

- ระบบทางเดินหายใจ : คอหอยส่วนจมูกอักเสบ (ร้อยละ 5)

- จาก case report/post marketing : Anaphylaxis, angioedema, exfoliative dermatitis, hypoglycemia, hypersensitivity, liver enzyme increased, rash, serum creatinine increased, Steven-Johnson syndrome, urticaria

อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา (Drug Interactions)

ไม่มีข้อมูลทางคลินิก

วิธีเก็บรักษา และความคงตัวของยา (Storage and Stability)

เก็บที่อุณหภูมิห้องต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

อายุของยา (Shelf-life)

4 ปี

การศึกษาทางคลินิก (Clinical trial) เปรียบเทียบประสิทธิภาพกับยาอื่นๆ

ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา dipeptidase-4 inhibitor(Sitagliptin) กับ Sulfonylurea (Glipizide) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

Nauck MA, และคณะ ทำการศึกษาแบบ randomized double-blind, non-inferiority trial ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 1,172 คน

ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลด้วย Metformin (มีค่า HbA1c อยู่ในช่วง $\geq 6.5\%$ และ $\leq 10\%$) โดยผ่านการได้รับและปรับขนาดยา Metformin ($\geq 1,500$ mg ต่อวัน) ระยะเวลาในการศึกษา 52 สัปดาห์ โดยสุ่มผู้ป่วยจำนวน 588 ราย ได้รับยา Sitagliptin ในขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง และผู้ป่วย 584 รายได้รับยา Glipizide ในขนาด 5 มิลลิกรัม ต่อวัน (ปรับขนาดยาได้สูงสุดถึง 20 มิลลิกรัม ต่อวัน) โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับยา Metformin เป็นยาร่วม หลังจากติดตามผลการรักษาที่ 52 สัปดาห์พบว่า ค่าเฉลี่ย HbA1c ของผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองกลุ่ม(จากเดิม = 7.5%) เปลี่ยนแปลงไป -0.67% แสดงว่าประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยาทั้งสองชนิดไม่แตกต่างกัน และค่า HbA1c $< 7\%$ ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Sitagliptin และ Glipizide มีค่าเท่ากับ 63% และ 59% ตามลำดับ ค่าเฉลี่ย Fasting Plasma Glucose ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Sitagliptin และ Glipizide เปลี่ยนแปลงจากเดิม -0.56 mmol/l และ -0.42 mmol/l ตามลำดับ การเกิดภาวะ Hypoglycemia ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Glipizide และ Sitagliptin มีค่าเท่ากับ 32% และ 5% ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$) มีรายงาน Hypoglycemia ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Sitagliptin และ Glipizide จำนวน 657 เหตุการณ์และ 50 เหตุการณ์ ตามลำดับ ยา Sitagliptin ทำให้ weight loss (เปลี่ยนแปลงจาก baseline = -1.5 kg) ในขณะที่ยา Glipizide ทำให้ weight gain (เปลี่ยนแปลงจาก baseline = $+1.1$ kg) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$)

สรุป การศึกษาเป็นการเปรียบเทียบระหว่างการใช้ยา Sitagliptin และ Glipizide ใน

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้หลังจากได้รับการรักษาด้วยยา Metformin เป็นยาเดี่ยว โดยติดตามผลที่ระยะเวลา 52 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยา Sitagliptin ได้ดี เนื่องจากความเสี่ยงในการภาวะ Hypoglycemia ต่ำ เมื่อเปรียบเทียบกับ Glipizide นอกจากนี้ Sitagliptin ยังทำให้ weight loss ในขณะที่ Glipizide ทำให้ weight gain

บรรณานุกรม

1. Baptist G. et al. Sitagliptin : profile of a Novel Dpp-4 inhibitor for the treatment of type diabetes. Drug of Today 2007; 43:1-13.
2. Iskandar I. et al Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a major new class of oral diabetic drug Diabetes, Obesity and Metabolism.
3. Goldstein BJ, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, and Metformin on Glycemic control in patients with type 2 Diabetes. Diabetes care 2007; 30:1979-87.
4. Charles FL, Lora LA, Morton PG, Leonard LL. Drug information handbook. 18th ed. Lexi-Comp, 2009-2010:1481-2.