

ยานำรู้

Strontium ranelate

พัชรินทร์ เภสัชกร วท.ม. (เภสัชกรศาสตร์)*

ชื่อสามัญทางยา (Generic name)

Strontium ranelate

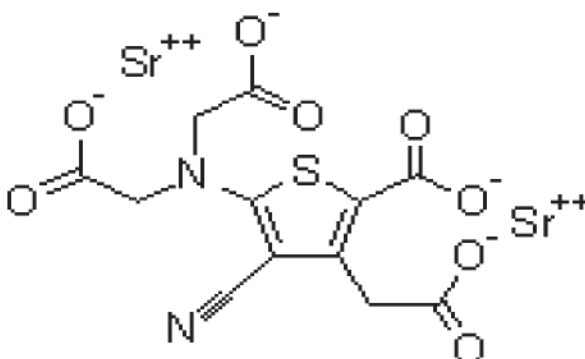
ชื่อการค้า (Trade name)

Protaxos®

ประเภทยา (Therapeutic Category)

Agent Affecting Bone Metabolism

สูตรโครงสร้าง (Structural formula)



รูปแบบของยา (Dosage form)

ยาผงกระจายตัวในน้ำก่อนรับประทาน
(Granules for suspension)

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of Action)

Strontium เป็น trace element ที่อยู่ในรูป strontium ranelate โมเลกุลเดี่ยวที่มี ranelic acid ซึ่งเป็นสารอินทรีย์ organic moiety จับ strontium atom 2 อะตอมเอาไว้ ทำให้มีชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของ strontium เพิ่มขึ้น ยานี้ออกฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูกและเพิ่มการสร้างมวลกระดูก กลไกการออกฤทธิ์ในระดับ

ข้อบ่งใช้ (Use)

ใช้รักษาและป้องกันโรคกระดูกพรุน ในหญิงวัยหมดประจำเดือน เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลัง และกระดูกสะโพกหัก

* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

เซลล์ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่กลไกที่เป็นที่ยอมรับคือ strontium จะกระตุ้น calcium-sensing receptor ในเซลล์บางชนิด มีผลไปกระตุ้นการสร้าง inositol triphosphate รวมทั้งมีผลต่อการส่งสัญญาณของ mitogen-activated protein kinase นอกจากนี้ strontium ยังกระตุ้น extracellular signal-regulated kinase pathway ทำให้เกิด COX-2 และ PGE2 ขึ้น ซึ่งผลดังกล่าวอาจจะเกี่ยวข้องกับการสร้างมวลกระดูกของ strontium

จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า strontium ลด carbonic anhydrase II และ vitronectin receptor (marker ของการสลายกระดูก) ทำให้การทำงานของ osteoclast ลดลง จึงยับยั้งการสลายกระดูกได้ นอกจากนี้ยังมีผลเพิ่ม alkaline phosphatase (marker ของการสร้างกระดูก) และเพิ่ม preosteoblastic cell รวมทั้งเพิ่มการสร้าง bone matrix และ collagen ทำให้มีการสร้างมวลกระดูกเพิ่มขึ้นด้วย การศึกษาในสิ่งมีชีวิต พบว่า strontium ช่วยเพิ่มการสร้างกระดูกและลดการสลายกระดูก จึงเพิ่มมวลกระดูกได้โดยทำให้โครงสร้างและความแข็งแรงของกระดูกมากขึ้น แต่ไม่มีผลต่อระดับของแร่ธาตุภายในกระดูก

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

การดูดซึม (absorption) : หลังจากรับประทานยาขนาด 2 กรัม พบว่ายามีค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ (absolute bioavailability) ประมาณร้อยละ 25 (อยู่ในช่วง 19-27) ระดับยาในพลาสมาขึ้นสูงสุดหลังรับประทานยา 3-5 ชั่วโมง ระดับยาจะคงที่ภายหลังกการรักษา 2 สัปดาห์

การรับประทานยานี้ร่วมกับแคลเซียม หรืออาหารจะลดค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ของยาประมาณร้อยละ 60-70 เมื่อเทียบกับการรับประทานขณะท้องว่าง การรับประทานวิตามิน D ร่วมด้วย ไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา

การกระจายยา (Distribution) : ยามีปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution) ประมาณ 1 ลิตร/กิโลกรัม ค่าการจับกับโปรตีนในพลาสมาต่ำ (ร้อยละ 25) ยามีความสามารถในการจับกับเนื้อเยื่อของกระดูกได้ดี จากการทำ biopsy กระดูกสะโพกด้านบน (iliac crest bone) พบว่าปริมาณยาสะสมถึงระดับคงที่เมื่อได้รับการรักษาด้วยยาขนาด 2 กรัม/วัน ติดต่อกันนาน 3 ปีขึ้นไป

การเปลี่ยนแปลงยา (Biotransformation) : ยาไม่ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และไม่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P-450

การกำจัดยาออกจากร่างกาย (Elimination) : การกำจัดยาออกจากร่างกายไม่ขึ้นกับเวลา และ ขนาดยา ค่าครึ่งชีวิตประมาณ 60 ชั่วโมง ยาถูกขับถ่ายทางไต และ ทางเดินอาหาร การกำจัดยาออกจากพลาสมา (plasma clearance) มีค่าประมาณ 12 มิลลิลิตร /นาที่ การกำจัดยาทางไต (renal clearance) มีค่าประมาณ 7 มิลลิลิตร/นาที่

ขนาดยา (Dose)

รับประทานวันละ 1 ช้อน (2 กรัม) ติดต่อเป็นเวลานาน ขึ้นกับสภาวะของโรค

การใช้ยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง

เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยของยานี้ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง จึงไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีอัตราเร็วของการกำจัด creatinine (creatinine clearance) น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที หากจำเป็นต้องใช้ ต้องติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ยานี้ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ จึงไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

การใช้ยาในหญิงมีครรภ์และให้นมบุตร (pregnancy category - D)

เนื่องจากยานี้มีข้อบ่งใช้ในหญิงในวัยหมดประจำเดือน จึงไม่มีข้อมูลการใช้ยาในหญิงมีครรภ์ แต่พบผลของยาต่อมวลกระดูกในลูกหนูและกระต่าย จากการศึกษาโดยให้ยาขนาดสูงในสัตว์ทดลองระหว่างตั้งครรภ์ ดังนั้น หากพบว่ามี การตั้งครรภ์ระหว่างได้รับยา ต้องหยุดยาทันที นอกจากนี้ ยาถูกขับออกในน้ำนมได้ จึงไม่ควรให้ยานี้ในผู้กำลังให้นมบุตร

วิธีบริหารยา (Drug Administration)

เนื่องจากยาถูกรบกวนการดูดซึมโดยอาหาร นม และผลิตภัณฑ์ที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ จึงแนะนำให้รับประทานยาขณะท้องว่าง หรือ 2 ชั่วโมงหลังรับประทานอาหารหรือก่อนนอน

วิธีการเตรียมยาเพื่อรับประทาน ทำโดย

ผสมผงยากับน้ำเปล่าประมาณ 1 แก้ว คนให้เข้ากัน มีการศึกษาพบว่า ยาที่ผสมแล้วมีความคงตัว 24 ชั่วโมง แต่อย่างไรก็ตาม ควรแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยาทันที หลังผสมแล้ว

ข้อห้ามใช้ (Contraindications)

1. ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ยา หรือสารที่เป็นส่วนประกอบของยานี้ (ยามีส่วนประกอบของ aspartame, maltodextrin และ mannitol)
2. ห้ามใช้ยาในหญิงมีครรภ์และระหว่างให้นมบุตร
3. ไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ป่วยเด็ก เนื่องจากไม่มีการศึกษาความปลอดภัยของยาในผู้ป่วยประเภทนี้

ข้อควรระวัง (Warnings/ Precautions)

1. ควรระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงจากอาการหลอดเลือดดำที่ขาอุดตัน เนื่องจากมีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยานี้กับยาหลอก พบว่ายามีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของอาการ venous thromboembolism รวมถึง pulmonary embolism โดยไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด
2. ยานี้มีส่วนประกอบของ phenylalanine ซึ่งอาจเป็นอันตรายในผู้ป่วยที่มีอาการ phenylketonuria

อาการข้างเคียง (Adverse Reactions)

จากการศึกษาผลการใช้ยาทางคลินิกระยะที่สาม (phase III study) ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีอาการกระดูกพรุน โดยให้ยาขนาด 2 กรัม/วัน ติดต่อกันเป็นเวลา 60 เดือน

เปรียบเทียบกับยาหลอก พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบต่างๆของร่างกาย ดังต่อไปนี้

ระบบประสาท : ปวดศีรษะ (ร้อยละ 3.3)

ระบบทางเดินอาหาร : คลื่นไส้ (ร้อยละ 7.1) ท้องเดิน (ร้อยละ 7) อุจจาระเหลว (ร้อยละ 1)

ผิวหนัง : Dermatitis (ร้อยละ 2.3) eczema (ร้อยละ 1.8)

ผลการศึกษาในระยะที่สาม เมื่อให้ยานานกว่า 5 ปี พบอาการทางระบบประสาทเพิ่มขึ้นมากกว่าผู้ได้รับยาหลอก ได้แก่ อาการสับสน (disturbance conscious) ความจำลดลง (memory loss) และ ชัก (seizure) รวมทั้งพบอาการ venous thromboembolism มากกว่ายาหลอก 1.4 เท่า

จากข้อมูลรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยานี้ทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ ยังไม่พบรายงานการเกิด TEN (Toxic epidermal necrolysis) แต่พบผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เรียกว่า DRESS syndrome ซึ่งพบบ่อยในผู้ที่ได้รับยากันชัก, allopurinol, minocycline และกลุ่ม sulfa โดยพบหลังจากเริ่มใช้ยา 3-6 สัปดาห์ อาการที่แสดงออกคือ ผื่นขึ้น มีไข้ ตับและไต ถูกทำลาย จึงมีการระบุให้ระวังการเกิดอาการแพ้ยา ได้แก่ ผื่น (rash) คัน (pruritus) ลมพิษ (urticaria) บวม (angioedema) Steven Johnson Syndrome และ DRESS syndrome ในเอกสารกำกับยา

อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา (Drug Interactions)

1. อาหาร นม และผลิตภัณฑ์จากนม รวมทั้งยาที่มีส่วนประกอบของแคลเซียม จะลด

ชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยา long-acting 60-70 จึงแนะนำให้รับประทานห่างกัน อย่างน้อย 2 ชั่วโมง

2. การรับประทานยาลดกรด พร้อมกันหรือรับประทานก่อนยา Strontium ranelate 2 ชั่วโมง จะลดการดูดซึมของยานี้ลงร้อยละ 20-25 ในขณะที่การให้ยาลดกรดหลังรับประทานยานี้ 2 ชั่วโมง จะไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา กรณีที่ไม่สามารถเลี่ยงได้ แพทย์อาจสั่งให้รับประทานยาทั้งสองนี้พร้อมกัน ในเวลาก่อนนอนก็ได้

3. เนื่องจากยานี้มีประจุ 2+ สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับยา tetracycline และ ยาปฏิชีวนะกลุ่ม quinolone ได้ จึงไม่ควรให้ยานี้ร่วมกัน

การศึกษาทางคลินิก (clinical trial)

Pierre J Meunier และคณะได้ทำการศึกษา phase III เพื่อยืนยันผลการศึกษา phase II โดยออกแบบการศึกษาเป็น double-blinded randomized placebo-controlled trial ในผู้ที่เป็น postmenopausal osteoporosis และมีรอยแตกกระดูกบริเวณสันหลัง 1,649 ราย ได้รับ oral strontium ranelate ในรูปแบบผงละลายน้ำดื่ม 2 g หรือยาหลอกในแต่ละวันนาน 3 ปี โดยผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการรักษาเสริมด้วย calcium หรือ vitamin D ทั้งก่อนและตลอดช่วงการศึกษา ในกลุ่มที่ได้รับ strontium มีผู้ป่วยที่เกิด bone fracture ใหม่น้อยกว่าร้อยละ 49 ในปีแรกและร้อยละ 41 ตลอด 3 ปีการศึกษา เมื่อเทียบกลุ่มยาหลอก และมี bone mineral density เพิ่มขึ้นที่บริเวณ lumbar spine ร้อยละ 14.4 บริเวณ femoral neck ร้อยละ 8.3 ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิด

ขึ้นโดยรวม สำหรับอาการท้องเสียพบมากในกลุ่ม strontium แต่อาการจะหายไปภายหลัง 3 เดือนแรกของการรักษา

วิธีเก็บรักษา (Storage)

เก็บยาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 °C

อายุของยา (Shelf-life)

3 ปี

บรรณานุกรม (Bibliography)

1. http://en.wikipedia.org/wiki/Strontium_ranelate
2. http://www.medical-explorer.com/drugs-p/protaxos_1.html
3. <http://www.mims.com/Page.aspx?menuid=mng&name=Protaxos+granules+for+susp&brief=true&h=protaxos&CTRY=TH>
4. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. New England Journal of Medicine 2004; 350 (5) :459–468.
5. Marie PJ. Strontium as therapy for osteoporosis. Current Opinion in Pharmacology 2005; 5: 633-6.
6. Manette C, Collette J, Sarlet N, Tancredi A, Zegels B, Reginster JY. Comprehensive therapy in osteoporosis using a single drug: from ADFR to strontium ranelate. Current medicinal chemistry 2006; 13(13): 1585-90.