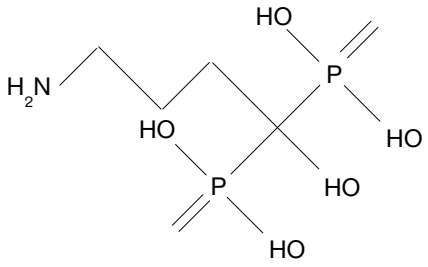
ยาน่ารู้

Alendronate

สัมฤทธิ์ หงส์ทิพยฉัตร ภ.บ.*



ชื่อทางเคมีและสูตรโครงสร้าง Alendronate
(4–amino–1–hydroxybutylidene) bisphosphonate

ชื่อการค้า Fosamax
ชื่อยา Alendronate sodium
ประเภทของยา Aminobisphosphonate
รูปแบบของยา ยาเม็ดขนาด 10 และ 70 มก.

ข้อบ่งใช้

ป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน

รักษาโรคกระดูกพรุนในชาย

ป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนจากการใช้กลูโคคอร์ติคอยด์

รักษาโรค Pagets disease ในผู้ป่วยที่มีอาการหรือมีความเสี่ยงที่จะเกิดอาการในอนาคต

ข้อห้ามใช้

ผู้ที่มีความผิดปกติของระบบหลอดอาหาร เช่น การบีบเคลื่อนอาหารจากหลอดอาหารช้าลง

ผู้ที่ไม่สามารถยืนหรือนั่งตัวตรงได้นานอย่างน้อย 30 นาที

ผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซี่ยมในเลือดต่ำ

ขนาดและวิธีให้ยา

ควรกลืนยาพร้อมกับน้ำเปล่าประมาณ 1 แก้ว เต็มก่อนอาหารเช้าอย่างน้อยครึ่งชั่วโมงโดยผู้ป่วยไม่ควรเอนตัวลงนอนอย่างน้อย 30 นาทีและจนกว่าจะรับประทานอาหารมื้อแรกของวัน(เพื่อลดผลข้างเคียงในทางเดินอาหาร) ผู้ป่วยควรได้รับแคลเซี่ยมและวิตามินดี

* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

เสริมกรณีที่ได้รับจากอาหารไม่เพียงพอ

ขนาดยาที่ใช้ในโรคกระดูกพรุนในผู้หญิง

– ป้องกัน: 5 มิลลิกรัมวันละครั้ง หรือ 35 มิลลิกรัมสัปดาห์ละครั้ง

– รักษา : 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง หรือ 70 มิลลิกรัมสัปดาห์ละครั้ง

ขนาดยาที่ใช้ในโรคกระดูกพรุนในชาย : 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง หรือ 70 มิลลิกรัมสัปดาห์ละครั้ง

Pagets of bone : 40 มก. วันละครั้ง นาน 6 เดือน

ขนาดยาที่ใช้ในโรคกระดูกพรุนจากการใช้กลูโคคอร์ติคอยด์ : 5 มก. วันละครั้ง

ผู้ป่วยสูงอายุไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

กลไกการออกฤทธิ์

Alendronate ออกฤทธิ์โดยจับกับ bone hydroxyapatite และออกฤทธิ์ยับยั้ง osteoclast activity อย่างจำเพาะเจาะจง โดยไม่รบกวนการเพิ่มจำนวนของ osteoclast ทำให้เกิดการสร้างกระดูกมากกว่าการทำลายกระดูกที่ remodelling site ทำให้เกิดการเพิ่มของมวลกระดูก

เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์

ระดับ bioavailoibility ของยามีค่าน้อยกว่าร้อยละ 1 (ประมาณร้อยละ 0.6 ในชายร้อยละ 0.7 ในหญิง) มี volume of distibution อย่างน้อย 28 ลิตร ไม่พบว่าตัวยาถูก metbolize มีค่า protien binding ประมาณร้อยละ 78 มีค่าครึ่งชีวิตในกระแสเลือดประมาณ 15–60 นาที ส่วนค่าครึ่งชีวิตในกระดูกประมาณ 10 ปี ส่วนใหญ่ขับออกทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง อาหารหรือ divalent ion เช่น กาแฟ ชา แคลเซี่ยม น้ำผลไม้ จะลด bioavailability ประมาณร้อยละ 60 จึงควรให้ยาก่อนอาหารครึ่งชั่วโมง โดยให้พร้อมน้ำเปล่า 1 แก้วเต็ม (ประมาณ 200 ซีซี)

การศึกษาทางคลินิก

Prevention of Nonvertebral Fracture by Alendronate A Meta analysis

ศึกษาโดย วิธี prospective, randomize, placebo controlled alendeonate trial ที่ทำการศึกษาเป็นเวลาอย่างน้อย 2 ปี โดยคัดเลือกมา 5 การศึกษา โดยผู้เข้าร่วมการศึกษา เป็นหญิงที่มีภาวะกระดูกพรุนอายุตั้งแต่ 42 ถึง 85 ปี และหมดประจำเดือนมาแล้วอย่างน้อย 4 ปี มีค่า lumbar spine bone mineral density ต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของวัยเจริญพันธุ์ 2.0 SD โดยจะได้รับการรักษาแบบสุ่มให้ได้รับยาหลอกหรือ alendronate 1 กรัมต่อวันอย่างน้อย 2 ปี

ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีรายงานการเกิด nonvertebral fracture ร้อยละ 4.45 ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา มีอัตราการเกิดร้อยละ 3.26 และหลังจากเริ่มศึกษาเป็นเวลา 3 ปี พบอัตราการเกิด nonvertebral fracture ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 12.6 และร้อยละ 9.0 ในกลุ่มที่ได้รับยา alendronate และยังพบว่าความเสี่ยงของการเกิด nonvertebral fracture ในทุกการศึกษาจะลดลงโดยเฉพาะความเสี่ยงของการเกิด osteoporosis fracture ในบริเวณสำคัญ เช่น สะโพก และข้อมือ

Randomised trial of effect of alenddronate on risk of fracture in women exizting vertebral fracture

เป็นการศึกษาโดยใช้วิธีการศึกษาแบบ double blind โดยผู้หญิงอายุ 55–81 ปี ซึ่งมีค่า femoral–neck BMD ต่ำโดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มตาม vertebral fracture ที่มีอยู่แล้ว มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 2,027 คน ใช้เวลาติดตามผลเป็นเวลา 36 เดือน โดยการสุ่มให้ได้รับยาหลอก (1,005 คน) และได้รับยา alendronate (1,022 คน) โดยจะได้ รับยาในขนาด 5 มก. ต่อวัน แล้วจึงเพิ่มเป็น 10 มก. ต่อวันในเดือนที่ 24 โดยมีการทำ lateral spine radiography ในตอนเริ่มต้น เดือนที่ 24 และเดือนที่ 36

ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ใช้ยา alendronate 78 คน (ร้อยละ 8.0) มี morphometric vertebral

fractures เกิดขึ้นใหม่อย่างน้อย 1 แห่ง ในขณะที่ผู้ที่ได้รับยาหลอก พบถึง 145 คน (ร้อยละ 15) สำหรับ clinical vertebral fracture ที่เกิดขึ้น พบในกลุ่มที่ได้รับยา alendronate ร้อยละ 2.3 และร้อยละ 5.0 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ส่วนความเสี่ยงของการเกิด clinical fracture ที่ใช้เป็นตัวชี้วัดทุติยภูมิ พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา alendronate มีความเสี่ยงต่ำกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 13.6 และร้อยละ 18.2) ขณะที่ relative hazard ของการเกิด hip และ wrist fracture คิดเป็นร้อยละ 0.49 และร้อยละ 0.52 ตามลำดับ และจากการศึกษาพบว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

Alendronate and Estogen Effects in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density

เป็นการวิจัยเพื่อศึกษาผลของการใช้ยารับประทาน alendronate และ conjugate estogen ทั้งแบบให้เดี่ยว ๆ และให้ร่วมกัน โดยทำการศึกษาแบบ prospective, double blind, placebo-controlled, randomize clinical trial โดยเน้นไปที่ผลของยาต่อค่า BMD ระดับ Biochemical marker ของ bone turnover ความปลอดภัยในการใช้และความทนต่อยาของผู้ป่วย โดยทำในสตรีวัยหมดประจำเดือน 425 คนที่ตัดมดลูกออกไปแล้วและมีความหนาแน่นของกระดูกต่ำ โดยผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจะได้รับยาแตกต่างกันดังนี้ ยาหลอก alendronate(ALN) 10 มก./วัน conjugate equine estogen(CEE) 0.625 มก./วัน และ ALN 10 มก. ร่วมกับ CEE 0.625 มก. ต่อวันโดยผู้ป่วยทุกคนจะได้รับแคลเซี่ยมขนาด 500 มก. ทุกวันอีกด้วย

ผลการศึกษาพบว่าหลังจากให้ยาเป็นเวลา 2 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมีค่าเฉลี่ยของ lumbar spine BMD ลดลงร้อยละ 0.6 ขณะที่ผู้ที่ได้รับยา ALN 10 มก. CEE 0.625 มก. และ ALN 10 มก. ร่วมกับ CEE 0.625 มก. มีค่าเพิ่มขึ้นร้อยละ 6.0 ร้อยละ 6.0 และร้อยละ 8.3 ตามลำดับ นอกจากนี้ค่า total proximal femur BMD มีค่าเปลี่ยนแปลงเป็นเพิ่มขึ้นร้อยละ 0.3 เพิ่มขึ้นร้อยละ 4.1 เพิ่มขึ้นร้อยละ 3.4 และเพิ่มขึ้นร้อยละ4.7 ตามลำดับ โดยทั้ง ALN และ CEE สามารถลดระดับ biochemical markers ที่เป็นตัวบ่งชี้ถึง bone turnover ลงได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่าการใช้ยาทั้ง 2 ร่วมกัน สามารถลดระดับ biochemical markers ได้ดีกว่าการใช้ยาเดี่ยวๆและพบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี ไม่ว่าจะให้ ALN เดี่ยว ๆ หรือให้ร่วมกับ CEE และจากการนำชิ้นเนื้อเยื่อกระดูกไปตรวจสอบโดย histomorphometry แสดงให้เห็นถึงสภาพของเนื้อเยื่อกระดูกที่ปกติที่คาดว่าจะมีการลดลงของ bone turnover โดยการลดลงนี้ดูเหมือนว่าการให้ยาร่วมกันจะให้ผลชัดเจนกว่า

Rechallenge of Patients Who Had Discontinued Alendronate therapy Because of Upper Gastrointestinal Symptoms

เป็นการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการรักษาด้วยยา alendronate กับการเกิดอาการเกี่ยวกับทางเดินอาหารส่วนต้น ในผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาเนื่องจากผลดังกล่าว โดยเปรียบเทียบอุบัติการในกลุ่มที่ได้รับยา ALN กับยาหลอกโดยศึกษาแบบ multicenter, double-blind trial ซึ่งผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็นหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มี osteoporosis อยู่และเป็นผู้ที่เคยใช้ยา ALN ในการรักษาแล้วหยุดยาเนื่องอาการไม่พึงประสงค์ทาง UGI เกิดขึ้น โดยผู้ร่วมศึกษาจะถูกสุ่มให้ได้รับยา ALN 10 มก. หรือยาหลอกเป็นเวลา 8 สัปดาห์

ผลการศึกษาพบว่า ผู้ที่ได้รับยา ALN ร้อยละ 14.8 และผู้ที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 16.7 หยุดยาไปเพราะมีอาการไม่พึงประสงค์ทาง UGI เกิดขึ้น ผลการศึกษาระบุว่าอาการทาง UGI ที่เกิดขึ้นระหว่างรักษา alendronate อาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามีประวัติการเกิดอาการทาง UGI ที่สูงอยู่ก่อนมากกว่าจะเกิดจากสาเหตุจากการรักษาโดยตรง

Upper Gastrointestinal Tract Safety Profile of Alendronate

เป็นการศึกษาว่าเพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ ยา ALN กับการเกิดอาการไม่พึง

ประสงค์ของทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้หญิงที่มีความเสี่ยงสูง โดยศึกษาแบบ fandomized, double blind, placebo controlled trial โดยศึกษาและติดตามผลโดยเฉลี่ย 3.8 ปี โดยกลุ่มตัวอย่างจะถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอกและยา ALN ขนาด 5 มิลลิกรัม 2 ปี หลังจากนั้นจะเพิ่มขนาดเป็น 10 มิลลิกรัม โดยมีผู้หญิงเข้าร่วมการศึกษาจากศูนย์คลินิกในอเมริกา 11 ศูนย์ อายุตั้งแต่ 54 ถึง 81 ปีที่มี hip BMD ต่ำ จำนวน 6,459 คน โดยผู้ที่เป็นโรคทางเดินอาหารรุนแรงจะถูกตัดออก ในขณะผู้ที่ใช้ยา NSAID อยู่เป็นประจำยังอยู่ร่วมการศึกษาและวัดผลโดยการออกแบบสอบถามผู้ป่วยทุก ๆ 3 เดือน ตรวจ endoscopy (ถ้ามี) ประกอบ

ผลการศึกษาพบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นมีค่าใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 47.5 ในผู้ที่ใช้ ALN และร้อยละ 46.2 ในผู้ที่ได้ยาหลอก) อุบัติการการเกิดการทะลุ เกิดแผล เกิดเลือดไหลในทางเดินอาหารส่วนต้นเป็นร้อยละ 1.6 และร้อยละ 1.9 ตามลำดับ ส่วนอาการอื่น ๆ เช่น ปวดท้อง อาหารไม่ย่อย คลื่นไส้ อาเจียน พบอุบัติการใกล้เคียงกัน แต่จะพบการเกิด reflux ในผู้ที่ได้รับยา ALN มากกว่า (ร้อยละ 0.7 และร้อยละ 0.4 ตามลำดับ) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid induce osteoporosis (GIOP)

เป็นการศึกษาวิจัย 2 งานที่ใช้ ALN 2 ขนาดในการศึกษา โดยทำการศึกษาแบบ randomize, placebo controlled study ทำการศึกษานาน 48 สัปดาห์ โดยกลุ่มผู้ป่วยชาย 477 คนและหญิง 477 คนที่มีอายุระหว่าง 17 ถึง 83 ปี ซึ่งยังใช้ยา glucocorticoid อยู่ โดยตัวชี้วัดปฐมภูมิได้แก่ ความแตกต่างของค่าร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปของ lumbar spine bone density โดยนำมาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มศึกษาที่ได้รับยาแตกต่างกัน ส่วนตัวชี้วัดทุติยภูมิได้แก่ การเปลี่ยนแปลงค่า hip bone density, biochemical markerของ bone turnover และอุบัติการของ vertebral fracture ที่เกิดใหม่

ผลการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยของ lumbar spine bone density ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกลดลงร้อยละ 0.4 ± 0.3 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา ALN ขนาด 5 มิลลิกรัมและ10 มิลลิกรัมมีค่าเพิ่มขึ้นร้อยละ 2.1 ± 0.3 และร้อยละ 2.9 ± 0.3 ลำดับ ส่วนค่า femoral neck bone density ลดลงร้อยละ 1.2 ± 0.4 และเพิ่มขึ้นร้อยละ 1.2 ± 0.4 และร้อยละ 1.0 ± 0.4 ตามลำดับ อุบัติการ การเกิด vertebral fracture ขึ้นใหม่ ก็ลดลงเมื่อเทียบกับยาหลอก (อัตราการเกิดร้อยละ 2.3 และร้อยละ 3.7 ตามลำดับ relative risk 0.6, ร้อยละ 95 confidence interval, 0.1–4.4) ส่วนตัวชี้วัดของการเกิด bone turnover ก็ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา ALN ($P < .001$) ไม่พบอาการข้างเคียงจากการใช้ยาที่แตกต่างกันทั้ง 3 กลุ่ม แต่พบว่ากลุ่มผู้ที่ได้รับยาขนาด 10 มิลลิกรัมเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของทางเดินอาหารส่วนต้นแบบไม่รุนแรงเพิ่มขึ้นเล็กน้อย

Alendronate for the treatment of osteoporosis in men

ทำการศึกษาในประเทศต่าง ๆ 20 ประเทศ โดยผู้ป่วยชาย 241 คน (อายุตั้งแต่ 31–87ปี) ซึ่งมีค่า BMD ที่ femoral neck ต่ำกว่า 2SD เมื่อเทียบกับคนปกติ และค่า BMD ที่ lumbarspine ต่ำกว่า 1 SD เมื่อเทียบกับปกติหรือผู้ป่วยซึ่งมีค่า BMD ที่ femoral neck ต่ำกว่า 2SD และมีความผิดปกติของกระดูกสันหลังหรือเคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน โดยผู้ป่วยจะถูกสุ่มแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม โดย กลุ่มที่ได้รับยา alendronate 10 มก. 146 คน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 95 คนโดยผู้ป่วยทุกคนจะได้รับแคลเซี่ยม 500 มก.ต่อวัน และ vitamin D 400–450 ยูนิตต่อวัน

ผลการศึกษาพบว่า ผู้ที่ได้รับยา ALN 10 มก. มีค่า BMD เพิ่มขึ้นที่ lumbar spine ร้อยละ 7.1 ± 0.3 femoral neck ร้อยละ 2.5 ± 0.4, trochanter ร้อยละ 4.3 ± 0.4 hip ร้อยละ 3.1 ± 0.3 total body ร้อยละ 2.0 ± 0.2 เมื่อเทียบกับ baseline ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอก จะมีค่า BMD เพิ่มขึ้นเพียงร้อยละ 1.8 ± 0.5 ร้อยละ 0.1 ± 0.5 ร้อยละ 1.3 ± 0.5 ร้อยละ 0.6 ± 0.5 และร้อยละ 0.4 ± 0.3 ตามลำดับ นอกจากนี้ความ

เปลี่ยนแปลงของความสูงของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกลดลง 2.4 มม. เมื่อเทียบกับ baselineในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา ALN มีความสูงลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญ 0.6 มม. ในแง่ของการลดการเกิดกระดูกหักพบว่าเกิด vertebral fracture ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 8.1 ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา ALN เกิดเพียงร้อยละ 3.1 ส่วนการทำแบบ quantitative method พบการเกิด vertebral fracture ร้อยละ 7.1 และร้อยละ 0.8 ตามลำดับ

อาการข้างเคียง

อาการข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ ปวดท้อง ปวดกล้ามเนื้อ กระดูก หรือข้อต่อ อาหารไม่ย่อย กลืนยาก กรดในกระเพาะอาหารไหลย้อนขึ้น คลื่นไส้ ท้องอืด ท้องเฟ้อ ท้องผูก ท้องร่วง ตะคริว และแผลในทางเดินอาหาร สำหรับอาการผื่นและผิวหนังแดงพบน้อยมาก

การได้รับยาเกินขนาด

ไม่มีข้อมูลจำเพาะของการรักษาผู้ที่ได้รับยาเกินขนาด อาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้แก่ ระดับแคล-เซี่ยมและฟอสฟอรัสในเลือดต่ำ อาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารส่วนบน ไม่ควรทำให้ผู้ป่วยอาเจียนหรือนอนลง ควรให้ผู้ป่วยดื่มนม หรือยาลดกรดเพื่อไปจับกับตัวยา

บรรณานุกรม

1. Karpf DB., et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate : a meta analysis. J Am Med Assoc 1997;277:1159–64.
2. Black DM., et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fracture. Lancet 1996;348:1535–41.
3. Bone HG., et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:720–6.
4. Miller PD., et al., Rechallenge of patient who had discontinued alendronate therapy because of upper gastrointestinal symptoms. Clin Ther 2000;22:1433–42.
5. Saag KG, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. N Eng J Med 1998;339:292–99.
6. Orwell E., et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Eng J Med 2000;341:
7. Bauer DC., et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate. Arch Intern Med 2000;160:517–25.