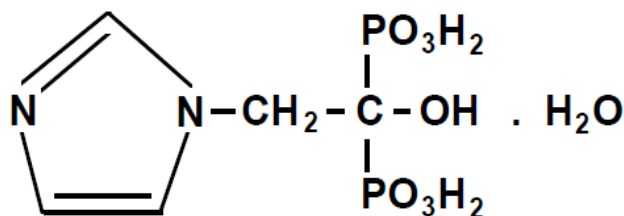


ยานำรู้

Zoledronic acid

ปวีณา พรหมณีนัฏฐ์ ภ.ม.*

สูตรโครงสร้าง (Structural formula)



ชื่อทางเคมี :

1-hydroxy-2-(1H-imidazol-1-yl) ethane-1,1-diphosphonic acid

Molecular Formula:

C5H10N2O7P2.H2O

ข้อบ่งใช้ (Use)

- ใช้รักษาโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน
- ใช้รักษาโรคกระดูก Paget's disease

ชื่อการค้า (Trade name)

Aclasta®

รูปแบบของยา (Dosage form)

สารละลายใสขนาด 100 มล. ประกอบด้วยตัวยา Zoledronic acid 5 มก. (5 mg/100ml)

ประเภทของยา (Pharmacologic Category)

Bisphosphonate

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of Action)

Zoledronic acid เป็นยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนต ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อกระดูก เป็นยาที่ยับยั้งการสลายกระดูกของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast-mediated bone resorption) โดยยับยั้งการทำงานของเซลล์ osteoclast และยับยั้งการหลั่งแคลเซียมที่เกิดจากกระตุ้นของ tumors ลดระดับแคลเซียมและฟอสฟอรัสในเลือด นอกจากนี้ยังเพิ่มการกำจัดแคลเซียมและฟอสฟอรัสออกจากเลือด

* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

การกระจายยา (Distribution)

ยามีความเฉพาะเจาะจงในการเลือกจับกระดูก ยากระจายตัวอย่างรวดเร็วที่กระดูก และอยู่ที่บริเวณที่มีการสลายของกระดูก ทั้งนี้ยาจับกับโปรตีนได้ประมาณร้อยละ 22 ยาออกฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูกอย่างรวดเร็วภายในระยะเวลา 7 วันหลังได้รับยา

การเปลี่ยนแปลงยา (Biotransformation or metabolism)

การกำจัดยาผ่านกระบวนการที่มี 3 ช่วง คือ ช่วงที่หายไประบบหมุนเวียนโลหิตอย่างรวดเร็วโดยมี ค่าครึ่งชีวิตแอลฟา ($t_{1/2\alpha}$) เท่ากับ 0.24 และค่าครึ่งชีวิตเบต้า ($t_{1/2\beta}$) เท่ากับ 1.87 ชั่วโมง แล้วตามด้วยช่วงการกำจัดยาขั้นสุดท้ายซึ่งจะใช้เวลานาน โดยมีค่าครึ่งชีวิตแกมมา ($t_{1/2\gamma}$) เท่ากับ 146 ชั่วโมง

การกำจัดยาออกจากร่างกาย (Elimination)

ยาไม่ถูกเมตาบอลิซึม และถูกกำจัดทางไตในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง ในช่วง 24 ชั่วโมงแรก พบว่าร้อยละ 39±16 ของขนาดยาที่ได้รับจะถูกขับออกทางปัสสาวะ และน้อยกว่าร้อยละ 3 ถูกขับออกทางอุจจาระ ส่วนยาที่เหลือส่วนใหญ่ยังคงจับกับเนื้อเยื่อของกระดูก

ขนาดยา (Dose)

- การรักษาโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน ขนาดยาที่ใช้คือ Zoledronic acid 5 มก. หยดเข้าหลอดเลือดดำปีละ 1 ครั้ง และควรได้รับแคลเซียมเสริม 1,200 มก. และวิตามินดี 400 IU ถึง 800 IU ต่อวัน

- การรักษาโรคกระดูก Paget's disease คือ Zoledronic acid 5 มก. หยดเข้าหลอดเลือดดำ ยังไม่มีข้อมูลการให้ยาซ้ำในระยะเวลาที่ชัดเจน ภายหลังจากการให้ยาครั้งแรก อาจพิจารณาให้ยา Zoledronic acid อีกครั้งในกรณีที่ผู้ป่วยมีการกลับมาของโรคโดยดูจากการเพิ่มขึ้นของค่า alkaline phosphatase ในซีรัม หรือในผู้ป่วยที่ล้มเหลวในการปรับระดับของค่า alkaline phosphatase ในซีรัมให้ปกติ หรือในผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบภายในระยะเวลา 12 เดือน หลังเริ่มให้การรักษาครั้งแรก และเพื่อป้องกันภาวะระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ ควรแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานแคลเซียม 1,500 มก. ต่อวัน และวิตามินดีเสริม 800 IU ต่อวัน โดยเฉพาะใน 2 สัปดาห์แรก หลังได้รับยา

- ผู้ป่วยภาวะไตทำงานบกพร่อง : ไม่แนะนำให้ใช้ยาในผู้ป่วยที่มี $Cl_{cr} < 35$ ml/min เนื่องจากไม่มีข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในผู้ป่วยที่มี $Cl_{cr} \geq 35$ ml/min ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

- ผู้ป่วยภาวะตับทำงานบกพร่อง : ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยตับทำงานบกพร่อง

- ผู้ป่วยสูงอายุ (≥ 65 ปี) : ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา เนื่องจากการกระจายตัว และการกำจัดยาในผู้สูงอายุไม่แตกต่างกับในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า

- ผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น : ไม่แนะนำให้ยาในผู้ป่วยที่อายุต่ำกว่า 18 ปี เนื่องจากไม่มีข้อมูลการศึกษาด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลในผู้ป่วยกลุ่มนี้

วิธีการบริหารยา (Drug Administration)

หยดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ ในอัตราคงที่

อย่างน้อย 15 นาที ปีละ 1 ครั้ง

ข้อห้ามใช้ (Contraindications)

- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ หรือมีภูมิไวเกินต่อสารออกฤทธิ์หรือส่วนประกอบอื่นๆ ของตำรับยา
- ผู้ป่วยภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ
- สตรีมีครรภ์และสตรีที่ให้นมบุตร

ข้อควรระวัง (Warnings/Precautions)

ผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจสอบสภาวะการขาดน้ำก่อนให้ยา โดยเฉพาะในผู้สูงอายุและผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะ ผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจำเป็นต้องได้รับแคลเซียมและวิตามินดีเสริมก่อนได้รับยา

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากกว่าร้อยละ 10

- ระบบหัวใจและหลอดเลือด : ขาววม ความดันโลหิตต่ำ
- ระบบประสาทส่วนกลาง : อ่อนแรง, ไข้, ปวดศีรษะ, เวียนศีรษะ, นอนไม่หลับ, วิตกกังวล, ซึมเศร้า, สั่น, สับสน
- ระบบผิวหนัง : ผื่น, ผื่นแพ้
- ระบบต่อมไร้ท่อ : ภาวะขาดน้ำ, hypophosphatemia, hypokalemia, hypomagnesemia
- ระบบทางเดินอาหาร : คลื่นไส้, ท้องผูก, อาเจียน, ท้องเสีย, เบื่ออาหาร, ปวดท้อง, น้ำหนักลด, การรับรสผิดปกติ
- ระบบสืบพันธุ์ : ทางเดินปัสสาวะติดเชื้อ
- ระบบเลือด : โลหิตจาง, นิ่วไต

- ระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ : ปวดกระดูก, อ่อนแรง, ปวดกล้ามเนื้อ, ปวดหลัง, อัมพาต, ปวดสะโพก

- ระบบทางเดินหายใจ : เหนื่อยหอบ, ไอ

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบร้อยละ 1 – 10

- ระบบหัวใจและหลอดเลือด : ปวดหน้าอก
- ระบบประสาทส่วนกลาง : somnolence
- ระบบต่อมไร้ท่อ : hypocalcemia, hypermagnesemia
- ระบบทางเดินอาหาร : กลืนลำบาก, แผลในกระเพาะอาหาร, เยื่อบุกระเพาะอักเสบ, กระเพาะอักเสบ, เจ็บคอ
- ระบบเลือด : เกล็ดเลือดต่ำ, เม็ดเลือดขาวต่ำ
- ระบบทางเดินหายใจ : pleural effusion, ระบบทางเดินหายใจส่วนบนติดเชื้อ

อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา (Drug Interactions)

การให้ยาในกลุ่ม Aminoglycosides เป็นเวลานานอาจทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดลดลง ซึ่งอาจส่งเสริมให้เกิดภาวะ hypocalcemia ได้

การให้ยาร่วมกับการได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs อาจเหนี่ยวนำให้เกิดอุบัติเหตุการเกิดแผลในกระเพาะอาหารมากขึ้น

ไม่ควรนำสารละลายสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำของ zoledronic acid ไปผสมกับสารละลายที่มีแคลเซียม หรือที่มีประจุบวก 2 ตัว (divalent cation) อื่นๆ

วิธีเก็บรักษา และความคงตัวของยา (Storage and Stability)

เก็บยาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส ควรผสมยาใน NSS หรือ D5W 100 มล. สารละลายที่ได้มีความคงตัว 24 ชม. ที่อุณหภูมิ 2 ถึง 8 องศาเซลเซียส

ควรใช้สารละลายหลังเปิดแล้วทันที ถ้าไม่ใช้ทันที ระยะเวลาและสภาวะในการเก็บรักษาควรอยู่ในดุลยพินิจของผู้ให้ยา แต่ต้องไม่เกิน 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 2 ถึง 8 องศาเซลเซียส

อายุของยา (Shelf-life)

3 ปี

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาของ John Camm A. ซึ่งเป็นการศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัยของระบบหัวใจและหลอดเลือดจากการใช้ยา Zoledronic acid ปีละ 1 ครั้ง ในการรักษาภาวะกระดูกพรุน พบว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเกิด Atrial fibrillation (AF) มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$)

การศึกษาของ Black Dennis M. และคณะ เป็นการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา Zoledronic acid ในการรักษาภาวะกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน โดยทำการเก็บข้อมูลเป็นเวลา 3 ปี พบว่ายาสามารถช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดกระดูกสะโพกและกระดูกส่วนอื่นๆ หัก อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$)

บรรณานุกรม

1. Zoledronic acid <http://www.drugs.com/mtm/zoledronic-acid.html>
2. Aclasta® (zoledronic acid 5 mg). National Package Leaflet. Release date: 23-June-2008.Novatis.
3. John Camm A. Review of the cardiovascular safety of zoledronic acid and other bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. Clinical Therapeutics 2010; 32:426-36.
4. Black Dennis M., Delmas Pierre D., Eastell Richard, et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356:1809-1822.