

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of Action)

ออกฤทธิ์ยับยั้งโดยตรงและเฉพาะเจาะจงต่อเรนินของมนุษย์ มีฤทธิ์แรง เป็นสาร non-peptide มีเป้าหมายที่ระบบ renin-angiotensin system (RAS) โดยการจับกับเอนไซม์เรนิน ดังนั้นจึงยับยั้งการเปลี่ยน angiotensinogen ไปเป็น angiotensin I และลดระดับของการออกฤทธิ์ของเรนินในพลาสมา (PRA), angiotensin I และ angiotensin II

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

- การดูดซึม (absorption)

ยาถูกดูดซึมได้น้อย โดยมีค่า oral bioavailability 2.5% ความเข้มข้นในพลาสมาของ aliskiren เมื่อให้โดยการรับประทาน จะถึงระดับสูงสุดภายใน 1-3 ชั่วโมงหลังให้ยา อาหารมีผลลดค่า Cmax และ AUC แต่มีผลกระทบน้อยต่อเภสัชพลศาสตร์ของยา ดังนั้น จึงสามารถรับประทานยาได้โดยไม่ต้องคำนึงถึงมื้ออาหาร ความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะถึง steady state ภายในเวลา 5-7 วัน หลังจากรับยารวันละครั้ง และระดับยาที่ steady state มีค่ามากกว่าขนาดยาเริ่มต้นประมาณ 2 เท่า

- การกระจายยา (Distribution)

Aliskiren มีการกระจายอย่างสม่ำเสมอหลังจากให้ยาโดยการรับประทาน หลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำ ค่าปริมาตรการกระจายตัวเฉลี่ยที่สภาวะคงที่มีค่าประมาณ 135 ลิตร บ่งชี้ว่า aliskiren มีการกระจายอย่างมากไปสู่ที่ว่างภายนอกหลอดเลือด ทั้งนี้ aliskiren จับกับโปรตีนในพลาสมาได้ปานกลาง (47-51%) และไม่ขึ้นกับระดับความเข้มข้น

- การเปลี่ยนแปลงยา

(Biotransformation or metabolism)

ค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยามีค่าประมาณ 40 ชั่วโมง (อยู่ในช่วงระหว่าง 34-41 ชั่วโมง) และประมาณ 1.4% ของขนาดยาทั้งหมดที่รับประทานจะถูก metabolize โดยเอนไซม์ CYP 3A4 ภายหลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำ ค่าเฉลี่ยของการกำจัดยาในพลาสมามีค่าประมาณ 9 L/hr

- การกำจัดยาออกจากร่างกาย

(Elimination)

aliskiren ถูกกำจัดออกมากับอุจจาระในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงเป็นส่วนใหญ่ (91%) ประมาณ 0.6% ของขนาดยาที่ได้รับจะพบได้ในปัสสาวะหลังจากที่ให้ยาโดยการรับประทาน

ขนาดยา (Dose)

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำคือ 150 mg. วันละครั้ง โดยอาจใช้เป็นยาเดี่ยว หรือให้ร่วมกับยารักษาภาวะความดันโลหิตสูงอื่นๆ ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตไม่สามารถควบคุมได้อย่างเหมาะสม อาจเพิ่มขนาดยาเป็น 300 mg. วันละครั้ง ผลในการลดความดันโลหิตจะปรากฏภายใน 2 สัปดาห์ (85-90%) หลังจากเริ่มการรักษาด้วยยาขนาด 150 mg วันละครั้ง ไม่ต้องปรับขนาดยาเริ่มต้นในผู้ป่วยสูงอายุ

การใช้ยาในผู้ที่ตับและไตทำงานผิดปกติ

ปกติ: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อเริ่มต้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตผิดปกติในระดับอ่อนจนถึงรุนแรง อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติขั้นรุนแรง

วิธีบริหารยา (Drug Administration)

โดยการรับประทาน

ข้อห้ามใช้ (Contraindications)

ผู้ป่วยที่มีภาวะแพ้ หรือมีภูมิไวเกินต่อสารออกฤทธิ์หรือส่วนประกอบอื่นๆ ของตำรับ ยา

ข้อควรระวัง (Warnings/ Precautions)

เด็ก ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา aliskiren ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี จึงไม่แนะนำให้ใช้ในประชากรกลุ่มนี้

สตรีมีครรภ์ ระยะเวลาให้นมบุตร

- Aliskiren จัดอยู่ใน Pregnancy Category C (first trimester) และจัดอยู่ใน Category D (second and third trimesters)

- ยังไม่เป็นที่ทราบว่ายาลiskiren ถูกขับออกมาในน้ำนมของมนุษย์หรือไม่ อย่างไรก็ตามพบว่า aliskiren ถูกขับออกมากับน้ำนมของหนู rat เนื่องจากอาจเกิดผลอันไม่พึงประสงค์กับทารกที่ดื่มนมมารดา จึงควรพิจารณาว่าจะดื่มนมบุตร หรือหยุดใช้ยา aliskiren โดยคำนึงถึงความสำคัญของยา aliskiren ที่มีต่อมารดา

ผู้ที่มีภาวะพร่องของโซเดียม และ/หรือ ปริมาตรของเหลวในร่างกาย:

ในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องของปริมาตรของเหลว และ/หรือเกลือแร่อย่างชัดเจน (เช่น ผู้ที่กำลังได้รับยาขับปัสสาวะในขนาดที่สูง) อาจเกิดอาการของความดันโลหิตต่ำขึ้นได้หลังจากเริ่มการรักษาด้วย aliskiren ควรแก้ไขภาวะดังกล่าวนี้ก่อนที่จะให้ aliskiren หรือมีการดูแลทางการแพทย์อย่างใกล้ชิดเมื่อเริ่มให้การรักษา

อาการข้างเคียง (Adverse Reactions)

โดยทั่วไปผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี โดยมีอุบัติการณ์ของการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์โดยรวมใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่ขนาดยาสูงถึง 300 mg. อาการอันไม่พึงประสงค์โดยทั่วไปมักไม่รุนแรง และเป็นชั่วคราว และพบไม่บ่อยที่ต้องหยุดการรักษา อาการอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือ ท้องเดิน

การใช้ aliskiren ไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มของอาการไอแห้ง ซึ่งมักเกิดขึ้นจากการใช้ยาในกลุ่ม ACEI อุบัติการณ์ของการไอใกล้เคียงกันในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (0.6%) และกลุ่มที่ได้รับ aliskiren (0.9%)

ผลทางห้องปฏิบัติการ: การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงพบว่า aliskiren ไม่มีผลที่สำคัญในทางคลินิกต่อปริมาณโคเลสเตอรอลทั้งหมด ปริมาณ HDL ระดับ triglyceride และปริมาณกลูโคสในขณะอดอาหารหรือปริมาณกรดยูริก

อีโมโกลบิน และฮีมาโตคริต: พบการลดลงเล็กน้อยของอีโมโกลบิน และฮีมาโตคริต (ค่าเฉลี่ยของการลดลงประมาณ 0.05 มิลลิโมลต่อลิตร และ 0.16 เปอร์เซ็นต์ปริมาตร ตามลำดับ) ไม่มีผู้ป่วยรายใดหยุดการรักษาเนื่องจากภาวะโลหิตจาง ผลดังกล่าวนี้สามารถพบได้ในยาอื่นที่ออกฤทธิ์ต่อระบบ rennin-angiotensin เช่น ยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors และ angiotensin receptor blockers

โปแตสเซียมในซีรัม: การเพิ่มขึ้นของระดับโปแตสเซียมในซีรัมพบได้น้อย และพบไม่บ่อยในผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงที่ไม่ทราบสาเหตุซึ่งได้รับการรักษาด้วย aliskiren เพียงอย่างเดียว (0.9% เทียบกับ 0.6% ในกลุ่มที่ได้

รับยาหลอก) อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาหนึ่งที่ใช้ aliskiren ร่วมกับยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) ในกลุ่มประชากรที่เป็นโรคเบาหวาน พบการเพิ่มขึ้นของโปแตสเซียมในซีรัมบ้อยขึ้น (5.5%) ดังนั้นจึงควรมีการติดตามปริมาณเกลือแร่ และการทำงานของไตเป็นประจำในกลุ่มประชากรที่เป็นโรคเบาหวานเมื่อจะใช้ยา aliskiren เช่นเดียวกับยาที่ออกฤทธิ์กับระบบ rennin-angiotensin

อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา

(Drug Interactions)

Aliskiren มีโอกาสที่จะเกิดปฏิกิริยากับยาอื่นๆ ได้น้อย

การให้ aliskiren ร่วมกับยาต่อไปนี้จะมีผลให้ค่า C_{max} หรือ AUC ของ aliskiren เปลี่ยนแปลงระหว่าง 20-30% ได้แก่ valsartan (ลดลง 28%), metformin (ลดลง 28%), amlodipine (เพิ่มขึ้น 29%), cimetidine (เพิ่มขึ้น 19%), Atorvastatin (เพิ่มขึ้น 50%) ซึ่งพบว่าไม่มีผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาเหล่านี้ จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา aliskiren หรือยาเหล่านี้ เมื่อให้ร่วมกัน

ปฏิกิริยากับ CYP 450: aliskiren ไม่ยับยั้ง CYP450 isoenzymes (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 และ CYP3A) และ aliskiren ไม่เหนี่ยวนำ CYP3A4 นอกจากนั้น aliskiren ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ cytochrome P450 ได้น้อย จึงไม่คาดว่าจะเกิดปฏิกิริยากับยาที่ยับยั้ง เหนี่ยวนำ หรือถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์เหล่านี้

Furosemides: เมื่อให้ aliskiren ร่วมกับ Furosemide ค่า AUC และ C_{max} ของ Furosemide

จะลดลง 28% และ 49% ตามลำดับ ดังนั้นจึงแนะนำให้ติดตามผลการรักษาทางคลินิกเมื่อเริ่มใช้ยา และปรับขนาดยาของ furosemide เพื่อหลีกเลี่ยงโอกาสที่จะเกิดการได้รับยาที่ต่ำเกินไป

Ketoconazole: การให้ยาร่วมกับ aliskiren มีผลให้ระดับของ aliskiren ในพลาสมาเพิ่มขึ้น 1.8 เท่า (AUC และ C_{max}) การเปลี่ยนแปลงของระดับยาในพลาสมาขณะที่ให้ aliskiren ร่วมกับ ketoconazole คาดว่ายังอยู่ในช่วงที่ใกล้เคียงกับการเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า ทั้งนี้จากการศึกษาทางคลินิกที่มีการควบคุมอย่างดีพบว่า การเพิ่มขนาด aliskiren ไปจนถึง 600 mg. หรือ 2 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในการรักษา พบว่ามีความปลอดภัยและผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี การทดลองทางฟิสิกส์คลินิกบ่งชี้ว่า เมื่อให้ aliskiren และ ketoconazole ร่วมกัน จะเพิ่มการดูดซึมของ aliskiren ในกระเพาะอาหารและลำไส้ และลดการขับออกของยาทางน้ำดี จากผลการศึกษาจึงยังไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา aliskiren

Ciclosporin A: มีการศึกษา single dose drug interaction พบว่า Ciclosporin 200 และ 600 mg. มีผลให้ค่า C_{max} ของ aliskiren 75 mg. เพิ่มขึ้น ประมาณ 2.5 เท่า และ AUC เพิ่มขึ้น ประมาณ 5 เท่า จึงไม่แนะนำให้ใช้ยา aliskiren ร่วมกับ ciclosporin ซึ่งเป็น highly potent P glycoprotein inhibitor

วิธีเก็บรักษา และความคงตัวของยา

(Storage and Stability)

เก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส ในภาชนะปิดสนิท และเก็บให้พ้นจากความชื้น

อายุของยา (Shelf-life)

2 ปี

การศึกษาทางคลินิก

มีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ จำนวนมากกว่า 35,000 คน ให้ประโยชน์ในแง่ของการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและไตให้กับผู้ป่วยได้ นอกเหนือจากการลดความดันโลหิตที่เหนือกว่ายา ACEI และ ARBs โดยมีผลการศึกษาที่แสดงถึงประโยชน์ในกลุ่มผู้ป่วยในภาวะต่างๆ ได้แก่

1. AVOID study (Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy)

พบว่าในผู้ป่วยเบาหวานที่มี albuminuria และได้รับยาต้านระบบ RAAS รวมทั้งควบคุมความดันโลหิตเต็มที่แล้วนั้น การให้ยา Aliskiren จะช่วยป้องกันไตเสื่อมเพิ่มขึ้น โดยสามารถลดระดับ urinary albumin excretion rate ได้เพิ่มขึ้นถึง 20% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่ขึ้นกับความดันโลหิต การศึกษานี้ไม่พบผลแทรกซ้อนรุนแรงจากการได้รับ aliskiren ร่วมกับ losartan เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก จึงเป็นการยืนยันว่า aliskiren มี renoprotective effects และน่าจะมีประโยชน์มากในการนำมาใช้ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงและเบาหวานที่มี nephropathy ร่วมด้วย

2. ALOFT study (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment)

ศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว อาการปานกลางถึงรุนแรง NYHA Class II-IV พบว่า ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว การให้ aliskiren เพิ่มเติมไปจากการรักษามาตรฐานช่วยให้ neurohormone ต่างๆ ที่ถูกกระตุ้นเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้น โดยสามารถลด BNP ได้ถึง 5 เท่า ซึ่งแสดงถึงแนวโน้มในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจของ aliskiren

3. ALLAY study (Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy)

ศึกษาในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงและมี LVH (LV wall thickness > 1.3 cm) โดยพบว่า aliskiren มีความสามารถในการลด LVH ได้ดีเทียบเท่ากับ Losartan โดยความสามารถในการลด LVMI นี้สัมพันธ์กับความดันโลหิตที่ลดลง และไม่พบผลแทรกซ้อนรุนแรงจาก aliskiren และผู้ป่วยสามารถทนต่อยา aliskiren ร่วมกับ losartan ได้ดี

นอกจากนี้ยังมี 4 การศึกษานานาชาติใหญ่ที่อยู่ระหว่างการศึกษาดูผลการลดอัตราการตายและอัตราการเจ็บป่วย คือ APOLLO, ALTITUDE, ATMOSPHERE, ASTRONAUT

บรรณานุกรม

1. Aliskiren Hemifumarate <http://www.drugs.com/monograph/aliskiren-hemifumarate.html>.
2. Rasilez® (aliskiren). National Package Leaflet. Release date: 01-Oct-2008. Novartis.
3. Müller DN, Luft FC. Direct Renin Inhibition with Aliskiren in Hypertension and Target Organ Damage. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 221-8.
4. Parving H-H, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2008; 358: 2433-46.
5. McMurray JJV, Pitt B, Latini R, et al. Effects of the oral direct rennin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic

heart failure. Circ Heart Fail 2008;1:17-24.

6. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al. Effect of the direct rennin inhibitor aliskiren, the Angiotensin Receptor Blocker losartan, or Both on Left Ventricular Mass in Patients with Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy. Circulation 2009;119:530-7.