

ฉบับที่ 2/2550

## ผลกระทบต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของยารักษาเบาหวานโรสลิททาโซน

ตามที่ได้มีข่าวเกี่ยวกับยารักษาเบาหวานโรสลิททาโซน (rosiglitazone) ชื่อการค้า อะแวนเดีย (Avandia®) จากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา สำนักงานวารอยเตอร์ สำนักงานชาวเอเอฟพี รวมถึงสถานีโทรทัศน์ในเมืองไทย ว่า องค์การอาหารและยาของสหรัฐฯ ได้สั่งตรวจสอบความปลอดภัยของยารักษาโรคเบาหวาน rosiglitazone เนื่องจากมีรายงานการวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารการแพทย์นิวอิงแลนด์ ระบุว่า การใช้ยาอะแวนเดีย ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเสี่ยงสูงถึง 64 เปอร์เซ็นต์ ที่จะเสียชีวิตด้วยโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดและยังมีโอกาสเสี่ยงสูงถึง 43 เปอร์เซ็นต์ที่จะเกิดอาการหัวใจวาย

ยา rosiglitazone เป็นยากลุ่ม Thiazolidinediones ใช้รักษาโรคเบาหวานประเภทที่ 2 มีอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง ได้แก่ Cholestatic hepatitis, Congestive heart failure, Diabetic macular edema, Hepatotoxicity และ Pulmonary edema

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้รวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องแล้ว พบว่า รายงานการศึกษาที่ใช้อ้างอิงในข่าวข้างต้นนั้น เป็นรายงานการศึกษายา rosiglitazone ด้านความเสี่ยงของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด โดย Steven E. Nissen, และ Kathy Wolski และได้เผยแพร่ใน New England Journal of Medicine ฉบับวันที่ 21 พฤษภาคม 2550 โดยเป็นการศึกษาแบบ meta-analysis ของการศึกษาจำนวน 42 การศึกษา รวบรวมข้อมูลผู้เข้าร่วม 15,560 ราย และกลุ่มควบคุม 12,283 ราย พบว่า ความเสี่ยงของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายของผู้ใช้ยาเพิ่มขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (จากค่า odd ratio=1.43, 95% confidence interval [CI] 1.03-1.98, P=0.03) และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (จากค่า odd ratio=1.64, 95% CI 0.98-2.74, P=0.06)

นอกจากนี้ ยังมีข้อมูลการศึกษาอื่นๆ ที่น่าสนใจ และเกี่ยวข้องกับการใช้ยา rosiglitazone และผลกระทบต่อภาวะหัวใจและหลอดเลือดอีก 5 การศึกษา ได้แก่

1) การศึกษา Clinical trial โดยการรวบรวมข้อมูล 42 การศึกษาและวิเคราะห์ข้อมูลร่วมกัน (pooled analysis) ซึ่งได้วิเคราะห์ข้อมูลการใช้ยา rosiglitazone ในผู้ใช้ยา 8,604 ราย เปรียบเทียบกับวิธีการรักษาอื่นและยาหลอก 5,633 ราย จากการศึกษาทั้งหมดนี้มี 38 การศึกษาที่มีระยะเวลาใช้ยานาน 6 เดือน พบอุบัติการณ์การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial ischemia) ในผู้ใช้ยา rosiglitazone เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม แล้วเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (จากค่าอุบัติการณ์เป็น 1.99% และ 1.51% ตามลำดับ, hazard ratio [HR]=1.31, 95% CI 1.01-1.70)

2) การวิจัยแบบ balanced cohort เป็น observational study ในผู้รักษาเบาหวานในช่วงปี พ.ศ. 2543-2547 จำนวน 33,363 ราย โดย 90 % ของผู้ใช้ยาไม่มีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือด ติดตามการใช้

ยาเป็นระยะเวลา 1.2 ปี พบอุบัติการณ์ที่ผู้ช้ยาต้องเข้าโรงพยาบาลเนื่องจากกล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือเพื่อทำ coronary revascularization (กระบวนการที่ทำให้เลือดสามารถไหลเวียนในหลอดเลือดได้ดี) ในผู้ที่ใช้ยา rosiglitazone เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมแล้วต่ำกว่าอย่างไม่มีนัยสำคัญ (จากค่า HR=0.93; 95% CI 0.80-1.10)

3) A Diabetes Outcomes Progression Trial (ADOPT) study เป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind เปรียบเทียบการใช้ยา rosiglitazone, metformin และ glyburide ในผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 2 รายใหม่ จำนวน 4,351 ราย ติดตามการใช้ยาประมาณ 4 ปี พบอุบัติการณ์การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในผู้ช้ยาชนิดต่างๆ เป็นดังนี้ (1) ผู้ช้ยา rosiglitazone เปรียบเทียบกับผู้ช้ยา metformin พบอุบัติการณ์ต่ำกว่า อย่างไม่มีนัยสำคัญ (จากค่า HR=0.96, 95% CI 0.66-1.38) (2) ผู้ช้ยา rosiglitazone เปรียบเทียบกับผู้ช้ยา glyburide พบอุบัติการณ์สูงกว่า อย่างไม่มีนัยสำคัญ (จากค่า HR=1.16, 95% CI 0.78-1.73) และ (3) ผู้ช้ยา metformin เปรียบเทียบกับผู้ช้ยา glyburide พบอุบัติการณ์สูงกว่า อย่างไม่มีนัยสำคัญ (จากค่า HR=1.22, 95% CI 0.082-1.80) สำหรับศึกษานี้ได้เผยแพร่ใน New England Journal of Medicine ฉบับวันที่ December 7, 2006

4) The Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication (DREAM) study เป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind clinical trial ในผู้ป่วยรวม 5,300 คน ติดตามการรักษาเป็นเวลา 3 ปี พบว่า ผู้ช้ยา rosiglitazone มีความเสี่ยงของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) และการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดไม่เพิ่มขึ้น

5) The Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD) Study เป็นการศึกษาแบบ randomized, open-label trial ในผู้ช้ยาจำนวนมากกว่า 4,400 คน เพื่อศึกษาผลกระทบระยะยาวของการใช้ยาในกลุ่ม Thiazolidinedione โดยติดตามผลการใช้ยา rosiglitazone ร่วมกับ metformin และ rosiglitazone ร่วมกับ sulfonylurea เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาเดี่ยว metformin และ sulfonylurea ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด และภาวะเบาหวานของผู้ที่ช้ยา โดยเริ่มทำการศึกษาเมื่อปี พ.ศ. 2544 ติดตามการใช้ยาเป็นเวลา 6 ปี ดำเนินการศึกษาที่สหภาพยุโรปและประเทศในทวีปออสเตรเลีย คาดว่าจะแล้วเสร็จในปี พ.ศ. 2551

จากผลการศึกษาที่เกี่ยวข้องข้างต้น ซึ่งแต่ละการศึกษาต่างมีจุดอ่อนต่างๆ กัน เช่น บางการศึกษาไม่ได้ออกแบบเพื่อติดตามผลกระทบด้านระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยตรง เกณฑ์การเลือกตัวอย่างที่มีประเด็นข้อโต้แย้ง ผลการศึกษาในบางการศึกษาไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาอื่นๆ ทำให้หน่วยงานติดตามกำกับด้านความปลอดภัยในการใช้ยาของประเทศต่างๆ เช่น USFDA (สหรัฐอเมริกา) EMEA (สหภาพยุโรป) อยู่ระหว่างรวบรวมและทบทวนข้อมูลที่เกี่ยวข้องเพิ่มขึ้น ทั้งข้อมูลยา rosiglitazone และยารักษาเบาหวานในกลุ่มเดียวกัน (เช่น pioglitazone) เนื่องจากยังไม่แน่ใจว่าการใช้ยาจะมีผลกระทบต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดเช่นเดียวกันหรือไม่ จึงยังไม่มีการออกใบอนุญาตนอกจากการเผยแพร่ข้อมูลความเสี่ยงจากการใช้ยาให้แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง และประชาชนทราบ เพื่อให้เกิดความตระหนักถึงความเสี่ยง และเฝ้าระวังอันตรายที่อาจเกิดจากการใช้ยาดังกล่าวอย่างใกล้ชิด ในผู้ช้ยาทั่วไปและผู้ช้ยาที่มีความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงขอแจ้งข้อมูลความเสี่ยงจากการใช้ยา rosiglitazone ที่มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ทราบ และเฝ้าระวังการใช้ยาดังกล่าว ทั้งนี้ หากพบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา rosiglitazone รวมทั้งยาอื่นๆ ขอให้รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มายังศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จ.นนทบุรี 11000 หรือแจ้งมายัง โทร 02-590-7261, 7288 โทรสาร 0-2591-8457 อีเมล [adr@fda.moph.go.th](mailto:adr@fda.moph.go.th)

**Ref:**

- 1) Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals, Rosiglitazone maleate (marketed as Avandia, Avandamet, and Avandaryl), [May 23, 2007]. <http://www.fda.gov/Cder/drug/InfoSheets/HCP/rosiglitazoneHCP.htm> Accessed May 24, 2007.
- 2) US Food and Drug Administration. FDA Issues Safety Alert on Avandia [May 21, 2007]. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01636.html> Accessed May 22, 2007.
- 3) Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med.* 2007 May 21
- 4) The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105. [Erratum, *Lancet* 2006;368:1770.]
- 5) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43. [Erratum, *N Engl J Med* 2007;356:1387-8.]
- 6) Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Dargie H, Komajda M, Gubb J, Biswas N, Jones NP. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD): study design and protocol. *Diabetologia.* 2005 Sep;48(9):1726-35. Epub 2005 Jul 16.