

# Rimonabant ยาใหม่เพื่อลดความเสี่ยงในระบบหัวใจและเมแทบอลิก

## Rimonabant: New Drug to Reduce Cardiometabolic Risks

วิมล พันธุ์เวทย์

สาขาวิชาชีวเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

### บทคัดย่อ

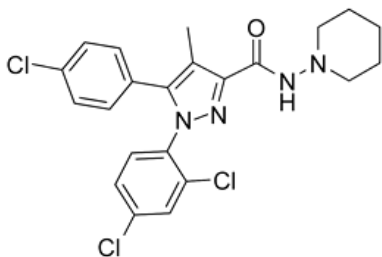
การศึกษายาใหม่เพื่อป้องกันและรักษาโรคทางหัวใจและเมแทบอลิก (cardiometabolic diseases) ให้มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้นดำเนินการต่อไป เพื่อลดปัจจัยเสี่ยงที่จะนำไปสู่การเกิด cardiometabolic diseases ยา rimonabant จัดเป็นยาตัวแรกในกลุ่ม cannabinoid1 antagonist (CB1 antagonist) ซึ่งเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับเป็นยาลดน้ำหนักในผู้ป่วยอ้วน นอกจากยา rimonabant จะมีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักและเส้นรอบเอวแล้ว ยายังมีผลดีในการลด cardiometabolic risk factors (CMRs) อื่น ๆ อีกด้วย เช่น ปรับระดับไขมันในเลือดให้ดีขึ้น เพิ่มระดับ adiponectin ลดระดับ high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) ลดระดับน้ำตาลในเลือด เพิ่ม insulin sensitivity ซึ่งผลดังกล่าวนำไปสู่การลดอัตราการเกิด metabolic syndrome รวมไปถึงช่วยการหยุดบุหรี่ และ rimonabant สามารถนำมาใช้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ metabolic syndrome ร่วมกับการเป็นหรือไม่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แต่สำหรับกรณีของผู้ป่วยที่อ้วนและมีภาวะแทรกซ้อนอื่นร่วมด้วย เช่น ระดับ low density lipoprotein (LDL-C) สูง หรือโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อาจจำเป็นต้องใช้ rimonabant ร่วมกับยาอื่น อย่างไรก็ตาม rimonabant มีข้อจำกัดของการใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะทางจิตและซึมเศร้า ตลอดจนผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่องขั้นรุนแรง หมึงมีกรรมและให้นมบุตร

คำสำคัญ: rimonabant, CB1 antagonist, cardiometabolic risk factors

Thai Pharm Health Sci J 2008;3(2):296-302<sup>§</sup>

### ยา rimonabant

Rimonabant หรือ [N-piperino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide] เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม cannabinoid1 antagonist (CB1 antagonist)<sup>1</sup> มีสูตรโครงสร้างแสดงในรูปที่ 1<sup>2</sup>



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของ rimonabant<sup>2</sup>

### กลไกการออกฤทธิ์ของ rimonabant<sup>1,3,4</sup>

Rimonabant ออกฤทธิ์ปิดกั้น CB1 receptor ทั้งในสมองและที่อวัยวะรอบนอก เช่น เนื้อเยื่อไขมัน กล้ามเนื้อ ตับ และทางเดินอาหาร (ตารางที่ 1) โดย rimonabant เป็น potent และ selective CB1 antagonist ด้วยค่า  $K_i = 5.6$  nM (high affinity) และค่า  $pA_2 = 8.5$  ในขณะที่ rimonabant ที่ความเข้มข้นสูงมากจะแสดงคุณสมบัติเป็น CB2 antagonist ด้วยค่า  $K_i = 1640$  nM (low affinity) นอกจากนี้ rimonabant ยังแสดง weak affinity ต่อ receptor อื่น เช่น galanin<sub>2</sub>, MC<sub>5</sub> (melanocortin5) และ K opioid receptors

### บทบาทของ rimonabant<sup>1, 3, 5-9</sup>

#### 1. ยับยั้งการกินอาหาร

ในหนูปกติ rimonabant มีผลลดการกินอาหารและลดน้ำหนักลงได้ร้อยละ 4 แต่จะไม่แสดงผลดังกล่าวในหนูที่ไม่มี

<sup>§</sup> 13<sup>th</sup> year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

CB1 receptor ซึ่งผลในการลดการกินอาหารของ rimonabant นั้นจะมีผลต่อการลด appetitive aspects of food intake มากกว่าลด consummatory aspects of food intake

## 2. ลดน้ำหนักตัวและเส้นรอบเอว

Rimonabant มีผลลดน้ำหนักตัวและเส้นรอบเอว ซึ่งผลดังกล่าวมิได้เกิดจากการออกฤทธิ์ของ rimonabant ที่ระบบประสาทส่วนกลางในการยับยั้งการกินอาหารเท่านั้น แต่เป็นผลจากการออกฤทธิ์ที่อวัยวะรอบนอกต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของไขมันและกลูโคสด้วย

## 3. ลด cardiometabolic risk factors (CMRs)

นอกจากผลของ rimonabant ที่ระบบประสาทส่วนกลางต่อการลดการกินอาหาร ลดน้ำหนักตัว และเส้นรอบเอวแล้ว

rimonabant ยังมีผลที่อวัยวะรอบนอกต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของไขมันและกลูโคส นำไปสู่การลด CMRs ต่าง ๆ ดังนี้

- เพิ่มระดับ high density lipoprotein (HDL-C) ในเลือด
- ลดระดับ triglycerides ในเลือด
- ลดสัดส่วนของ small low density lipoprotein (LDL) particles ในเลือด
- ลดระดับน้ำตาลในเลือด
- ลดความดันโลหิต
- ลดระดับ C-reactive protein (CRP) ในเลือด
- เพิ่มระดับ adiponectin ในเลือด
- ลดสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีภาวะ metabolic syndrome

ตารางที่ 1 ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ ผลทางเภสัชวิทยา และผลทางคลินิกที่เกิดจาก rimonabant<sup>3</sup>

ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์	ผลทางเภสัชวิทยา	ผลทางคลินิก
ระบบประสาทส่วนกลาง	- Hypothalamus - Nucleus accumbens	- ลดการกินอาหาร - ลดความอยากอาหาร - น้ำหนักตัวลด - ลดเส้นรอบเอว
ระบบส่วนปลาย	- เนื้อเยื่อไขมัน - กล้ามเนื้อ - ตับ - ทางเดินอาหาร	- เพิ่ม adiponectin - ลดการสร้างไขมัน - เพิ่มการเก็บกลับกลูโคส - เพิ่มการใช้ O <sub>2</sub> - ลดการสร้างไขมัน - เพิ่มความอึด - ลด abdominal fat - ปรับปรุงระดับไขมันในเลือดให้ดีขึ้น - เพิ่ม insulin sensitivity - ลดระดับน้ำตาลในเลือด - ปรับปรุงระดับไขมันในเลือดให้ดีขึ้น - เพิ่ม insulin sensitivity - น้ำหนักตัวลด

## การศึกษาทางคลินิกของ rimonabant

Rimonabant In Obesity (RIO) เป็นการศึกษาทางคลินิก (phase III randomized controlled trial) เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของ rimonabant ต่อการลดน้ำหนักตัวในผู้ป่วยอ้วน ซึ่งผู้ป่วยที่เข้าร่วมใน RIO trials ทุกการศึกษาจะได้รับยา rimonabant ร่วมกับการควบคุมอาหารและออกกำลังกาย

RIO trials ประกอบด้วย RIO-Lipids, RIO-Europe, RIO-North America และ RIO-Diabetes (ตารางที่ 2)<sup>6-9</sup> ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

### RIO-Lipids<sup>7</sup>

เป็นการศึกษาผลของ rimonabant ในผู้ป่วยอ้วนที่มีค่าดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) ระหว่าง 27 - 40

กก./ม.<sup>2</sup> และมีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติที่ยังไม่ได้รับการรักษา จำนวน 1,036 คน โดยผู้ป่วยจะถูกสุ่มเพื่อให้ได้รับ rimonabant ในขนาด 5 หรือ 20 มิลลิกรัม/วัน หรือยาหลอกเป็นเวลา 1 ปี

ผลการศึกษาพบว่า rimonabant สามารถลดน้ำหนักตัวลงได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังคงพบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดน้ำหนักลงได้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 ของน้ำหนักตัวเดิม ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ rimonabant ขนาด 20 และ 5 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก พบร้อยละ 58.4, 30 และ 19.5 ตามลำดับ ในขณะที่จำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดน้ำหนักตัวลงได้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 ของน้ำหนักตัวเดิม ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ rimonabant ที่ขนาด

20, 5 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก พบร้อยละ 32.6, 10.6 และ 7.2 ตามลำดับ

นอกจากผลต่อการลดน้ำหนักตัวแล้ว ยังพบว่า rimonabant ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน สามารถลดระดับ triglycerides และ CRP ได้ร้อยละ 15 และ 27 ตามลำดับ และยังคงลดสัดส่วนของ small LDL particles ได้ร้อยละ 4.6 ถึงแม้ว่าจะไม่เปลี่ยนแปลงระดับ LDL-C ก็ตาม ในขณะที่ระดับ HDL-C และ adiponectin เพิ่มขึ้นร้อยละ 23 และ 57.7 ตามลำดับ อีกทั้งพบว่า ในผู้ป่วยที่มีค่าความดันโลหิตตั้งแต่ 140/90 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป การใช้ rimonabant ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน สามารถลด systolic และ diastolic blood pressure ลงได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ baseline

อีกประเด็นสำคัญซึ่งพบจากการศึกษานี้ คือ rimonabant ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน สามารถลดสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีภาวะ metabolic syndrome (ตามเกณฑ์การประเมินของ NCEP III) ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยพบผู้ป่วยที่มีภาวะ metabolic syndrome ในกลุ่ม rimonabant ร้อยละ 25 เทียบกับร้อยละ 41 ในกลุ่มยาหลอก ( $P = 0.001$ )

#### **RIO-Europe<sup>6</sup>**

เป็นการศึกษาผลของ rimonabant ในผู้ป่วยอ้วนที่มีค่า BMI  $\geq 30$  กก./ม.<sup>2</sup> หรือมีค่า BMI  $\geq 27$  กก./ม.<sup>2</sup> และมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ เช่น ความดันโลหิตสูง หรือภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ โดยที่ยังมิได้รับการรักษาด้วย จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 1,507 คน ผู้ป่วยจะถูกสุ่มเพื่อให้ได้รับ rimonabant ในขนาด 5 หรือ 20 มิลลิกรัม/วัน หรือยาหลอก เป็นเวลา 2 ปี โดยผู้ป่วยทั้งหมดควบคุมอาหารและออกกำลังกายร่วมด้วย

ผลการศึกษาพบว่า จำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดน้ำหนักลงได้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 ของน้ำหนักตัวเดิม ในผู้ป่วยที่ได้รับ rimonabant ขนาด 20, 5 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก พบร้อยละ 67.4, 44.2 และ 30.5 ตามลำดับ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับ rimonabant ทั้ง 2 ขนาด ยังสามารถลดเส้นรอบเอวได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (6.5 เซนติเมตร ในขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน, 3.9 เซนติเมตร ในขนาด 5 มิลลิกรัม/วัน และ 2.4 เซนติเมตรในยาหลอก;  $P < 0.01$ )

การใช้ rimonabant ขนาด 5 และ 20 มิลลิกรัม/วัน ยังช่วยลดระดับ triglycerides และเพิ่มระดับ HDL-C อีกด้วย และยังพบว่าการลดระดับ triglycerides และเพิ่มระดับ HDL-C มีผลทำให้ระดับ adiponectin เพิ่มขึ้นด้วย

และท้ายสุดยังพบว่า rimonabant ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน สามารถลดสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีภาวะ metabolic syndrome ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ จากร้อยละ 42.2 ที่ baseline เป็นร้อยละ 19.6 หลังจากได้รับยา 1 ปี และเป็นร้อยละ 25 หลังจากได้รับยา 2 ปี เมื่อเทียบกับยาหลอก ( $P < 0.001$ )

#### **RIO-North America<sup>8</sup>**

การศึกษานี้ประเมินประสิทธิภาพของ rimonabant ต่อการรักษาน้ำหนักตัวให้คงอยู่อย่างเดิมได้หลังจากหยุดยา ในผู้ป่วยอ้วนทั้งหมดจำนวน 3,045 คน ที่มีค่า BMI  $\geq 30$  กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup> หรือมีค่า BMI  $\geq 27$  กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup> และมีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติโดยที่ยังไม่ได้รับการรักษา โดยผู้ป่วยจะถูกสุ่มเพื่อให้ได้รับ rimonabant ในขนาด 5 หรือ 20 มิลลิกรัม/วัน หรือยาหลอก เป็นเวลา 1 ปี และเมื่อครบ 1 ปี ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ rimonabant จะถูกสุ่มอีกครั้ง เพื่อให้ได้รับ rimonabant ในขนาดเดิม หรือได้รับยาหลอกต่ออีก 1 ปี

ผลการศึกษาพบว่า ประสิทธิภาพของ rimonabant ต่อการลดน้ำหนักตัวในปีแรกจะคล้ายคลึงกับที่พบจาก RIO trials อื่น ๆ คือ ผู้ป่วยที่ได้รับ rimonabant ขนาด 20, 5 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก สามารถลดน้ำหนักตัวลงได้เฉลี่ย 6.3, 4.4 และ 1.6 กิโลกรัม ตามลำดับ ( $P < 0.01$  เมื่อเทียบกับยาหลอก) และหลังจาก 2 ปี ในกลุ่มผู้ป่วยที่รับ rimonabant ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน ตลอด 2 ปี จะสามารถลดน้ำหนักตัวลงได้เฉลี่ย 7.4 กิโลกรัม ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ rimonabant เป็นเวลา 1 ปีและตามด้วยยาหลอกเป็นเวลาอีก 1 ปี จะมีน้ำหนักตัวลดลงเฉลี่ย 3.2 กิโลกรัม ในขณะที่ผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอกตลอด 2 ปี จะมีน้ำหนักตัวลดลงเฉลี่ย 2.3 กิโลกรัม ( $P < 0.01$ )

นอกจากนี้ยังพบว่า ในผู้ป่วยที่รับ rimonabant ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน มีระดับ HDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 24.5 ในขณะที่กลุ่มยาหลอกเพิ่มขึ้นร้อยละ 13.8

#### **RIO-Diabetes<sup>9</sup>**

เป็นการศึกษาผลของ rimonabant ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 1,047 คน ที่มีค่า BMI ระหว่าง 27 - 40 กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup> โดยผู้ป่วยจะถูกสุ่มเพื่อให้ได้รับ rimonabant ในขนาด 5 หรือ 20 มิลลิกรัม/วัน หรือยาหลอก เป็นเวลา 1 ปี โดยที่ผู้ป่วยทั้งหมดยังคงได้รับการรักษาเบาหวานเหมือนเดิม ซึ่งยาที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ คือ metformin ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ rimonabant ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน

สามารถลดน้ำหนักตัวลงได้เฉลี่ย 5.3 กิโลกรัม ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกสามารถลดน้ำหนักตัวลงได้เฉลี่ย 1.4 กิโลกรัม ( $P < 0.001$ )

ในผู้ป่วยที่ได้รับ rimonabant ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน พบว่าค่า HbA<sub>1c</sub> ลดลงร้อยละ 0.6 เมื่อเทียบกับ baseline ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ค่า HbA<sub>1c</sub> เพิ่มขึ้นร้อยละ 0.1 เมื่อเทียบกับ baseline อีกทั้งยังพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ rimonabant ที่สามารถลดระดับ HbA<sub>1c</sub> ให้ถึงระดับเป้าหมายได้ ( $HbA_{1c} < 6.5\%$ ) มีจำนวนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 43 เทียบกับ ร้อยละ 21;  $P < 0.001$ )

ส่วนผลต่อความดันโลหิตนั้นพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ rimonabant ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน มีค่า systolic blood

pressure ลดลง 0.8 มิลลิเมตรปรอท ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกค่าดังกล่าวเพิ่มขึ้น 1.6 มิลลิเมตรปรอท และผลจากการศึกษานี้สนับสนุนว่า การใช้ rimonabant ในขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน จะมีประสิทธิภาพมากกว่าขนาด 5 มิลลิกรัม/วัน

ผลสรุปจาก RIO trials ทั้ง 4 การศึกษาชี้ชัดว่า rimonabant สามารถลดน้ำหนักตัวและเส้นรอบเอวลงได้อย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยอ้วนเมื่อเทียบกับยาหลอก ซึ่งผลที่ได้นั้นมี ความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของ CMRs เช่น การควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวานดีขึ้น และปรับปรุงระดับไขมันในเลือด รวมถึงลดอัตราการเกิดภาวะ metabolic syndrome ในผู้ป่วยดังกล่าว

ตารางที่ 2 สรุปผลการศึกษาดังกล่าวทางคลินิกของยา rimonabant จาก RIO-Trials<sup>6-9</sup>

ลักษณะและผลลัพธ์	RIO-Europe <sup>6</sup>	RIO-Lipids <sup>7</sup>	RIO-North America <sup>8</sup>	RIO-Diabetes <sup>9</sup>
ระยะเวลาการศึกษา	2 ปี	1 ปี	2 ปี	1 ปี
ขนาดยา (มิลลิกรัม)	5 และ 20	5 และ 20	5 และ 20	5 และ 20
จำนวนผู้ป่วยอ้วน (คน)	1,507	1,036	3,045	1,047
ลักษณะผู้ป่วย	BMI $\geq 30$ กก./ม. <sup>2</sup> หรือ BMI $> 27$ กก./ม. <sup>2</sup> ที่ไม่ได้รักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ	BMI 27-40 กก./ม. <sup>2</sup> ที่ไม่ได้รักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ	BMI $\geq 30$ กก./ม. <sup>2</sup> หรือ BMI $> 27$ กก./ม. <sup>2</sup> ที่ไม่ได้รักษาความดันโลหิตสูงหรือภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ	BMI $\geq 30$ กก./ม. <sup>2</sup> และเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งได้รับการรักษา
ลดน้ำหนักตัว (กิโลกรัม)*	$\geq 4.7$	$\geq 5.4$	$\geq 4.7$	$\geq 3.9$
ลดเส้นรอบเอว (เซนติเมตร)*	$\geq 4.2$	$\geq 4.7$	$\geq 3.6$	$\geq 3.3$
ลดระดับ TG (%)*	15.1	12.4	13.2	16.4
เพิ่มระดับ HDL-C (%)*	8.9	8.1	7.2	8.4
ลดระดับ glucose (mmol/L)*	$\geq 0.11$	$\geq 0.02$	$\geq 0.04$	$\geq 0.97$
เพิ่มระดับ insulin (U/mL)*	$\geq 2.8$	$\geq 2.6$	$\geq 2.8$	$\geq 1.1$
อาการข้างเคียงที่สำคัญ	วิงเวียน: +3.8 คลื่นไส้: +8.6 ท้องเสีย: +4.2 นอนไม่หลับ: +2.4 วิตกกังวล: +1.9 ซีมีเศร้า: +0.3	วิงเวียน: +3.7 คลื่นไส้: +9.5 ท้องเสีย: +3.1 นอนไม่หลับ: +3.8 วิตกกังวล: +4.9 ซีมีเศร้า: +0.2	วิงเวียน: +1.6 คลื่นไส้: +5.4 ท้องเสีย: +0.2 นอนไม่หลับ: +1.4 วิตกกังวล: +4.0 ซีมีเศร้า: +2.1	วิงเวียน: +4.0 คลื่นไส้: +6.0 ท้องเสีย: +0.0 นอนไม่หลับ: +0.0 วิตกกังวล: +2.0 ซีมีเศร้า: +2.1

§ ทุกการศึกษามี study design แบบ randomized, double-blinded, placebo-controlled rial

\* เปรียบเทียบระหว่างผลที่พบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา rimonabant และผลที่พบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

นอกจาก RIO trials แล้วยังมีการศึกษากำลังดำเนินการ คือ STRATUS (STudies with Rimonabant And Tobacco Use) trials ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกของ rimonabant ในการช่วยหยุดบุหรี่ ประกอบด้วย STRATUS-United States, STRATUS-Europe และ STRATUS-worldwide

### STRATUS-United States<sup>10</sup>

เป็นการศึกษาผลของ rimonabant ในผู้สูบบุหรี่  $\geq 10$  มวน/วัน (เฉลี่ย 23 มวน/วัน) มาเป็นเวลาอย่างน้อย 2 เดือน และมีความต้องการที่จะหยุดบุหรี่ จำนวน 787 คน โดยผู้สูบบุหรี่ถูกสุ่มเพื่อให้ได้รับ rimonabant ในขนาด 5 หรือ 20 มิลลิกรัม/วัน หรือยาหลอก เป็นเวลา 10 สัปดาห์ อีกทั้งได้รับการประเมินการหยุดบุหรี่ในวันที่ 15 ของการศึกษา โดยจุดยุติ (end points) ของการศึกษานี้คือ อัตราการเลิกบุหรี่ และการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวในผู้ที่หยุดบุหรี่ได้ 1 ปี

ผลการศึกษาพบว่า ในผู้ที่ได้รับ rimonabant ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน มีอัตราการหยุดบุหรี่มากกว่าผู้ที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 36.2 เทียบกับ ร้อยละ 20.6;  $P < 0.001$ ) แต่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการหยุดบุหรี่ในผู้ที่ได้รับ rimonabant ขนาด 5 มิลลิกรัม/วัน (ร้อยละ 20.2) เมื่อเทียบกับผู้ที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 20.6)

ส่วนผลของ rimonabant ต่อน้ำหนักตัวหลังจากที่หยุดบุหรี่ได้นั้น พบว่า ในผู้ที่ได้รับ rimonabant ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน ที่สามารถหยุดบุหรี่ได้ จะมีการเพิ่มของน้ำหนักตัวน้อยกว่าผู้ที่ได้รับยาหลอกที่สามารถหยุดบุหรี่ได้ อย่างมีนัยสำคัญ (0.6 กิโลกรัม เทียบกับ 3.7 กิโลกรัม;  $P < 0.001$ ) และจากผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยแสดงให้เห็นว่า ในผู้ที่มีน้ำหนักเกินตั้งแต่เริ่มเข้าการศึกษาที่ได้รับ rimonabant ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน แล้วสามารถหยุดบุหรี่ได้ จะไม่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นหลังจากการหยุดบุหรี่ ในขณะที่ผู้ที่ได้รับยาหลอกที่สามารถหยุดบุหรี่ได้ จะมีการเพิ่มของน้ำหนักตัวเฉลี่ย 3.7 กิโลกรัม

### STRADIVARIUS<sup>11</sup>

เป็นการศึกษาแบบ prospective, multicenter, multinational, randomized, double-blinded, placebo-controlled, 2-group, parallel-group เพื่อศึกษาผลของ rimonabant ในการชะลอการดำเนินไปของ coronary disease ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีที่มีภาวะอ้วนลงพุง (เส้นรอบเอวในหญิง  $> 88$  เซนติเมตร และเส้นรอบเอวในชาย  $> 102$  เซนติเมตร) ผู้ป่วยทุกรายได้รับการบันทึกภาพรังสี

หลอดเลือดโคโรนารี (coronary angiography) และผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกเข้าการศึกษาการศึกษาต้องพบการอุดตันของหลอดเลือดโคโรนารีอย่างน้อย 1 แห่ง ซึ่งการอุดตันของหลอดเลือดโคโรนารีที่พบต้องมี angiographic luminal diameter narrowing มากกว่า 20% มีผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาทั้งหมด 839 คน ผู้ป่วยถูกสุ่มเพื่อให้ได้รับ rimonabant ในขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน หรือยาหลอก เป็นเวลา 18 เดือน

ผลลัพธ์ที่เป็น primary outcome และ secondary outcome ในการศึกษาครั้งนี้ คือ การเปลี่ยนแปลงของ atheroma volume (PAV) และ total atheroma volume (TAV) ตามลำดับ

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ rimonabant เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก พบว่า ค่า PAV เพิ่มขึ้น 0.25% และ 0.51% ตามลำดับ ( $P = 0.22$ ) ส่วนค่า TAV ลดลง 2.2 mm<sup>3</sup> ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ rimonabant ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกค่า TAV เพิ่มขึ้น 0.88 mm<sup>3</sup> ( $P = 0.03$ )

ผู้ป่วยที่ได้รับ rimonabant สามารถลดน้ำหนักตัว และเส้นรอบเอวได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [4.3 กิโลกรัม เทียบกับ 0.5 กิโลกรัม ( $P < 0.001$ ) และ 4.5 เซนติเมตร เทียบกับ 1 เซนติเมตร ( $P < 0.001$ ) ตามลำดับ]

ผลต่อระดับ HDL-C และ triglyceride พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ rimonabant สามารถเพิ่มระดับ HDL-C (24% เทียบกับ 6.9%;  $P < 0.001$ ) และลดระดับ triglyceride (20.5% เทียบกับ 6.2%;  $P < 0.001$ ) ได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ rimonabant มีระดับ HbA1c เพิ่มขึ้นน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.11% เทียบกับ 0.40%;  $P < 0.001$ )

ส่วนผลต่อระดับ hs-CRP พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ rimonabant สามารถลดระดับ hs-CRP (50.3%) ได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (30.9%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ )

อย่างไรก็ตาม อาการข้างเคียงต่อจิตใจและประสาทพบได้มากในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ rimonabant เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (43.4% เทียบกับ 28.4%;  $P < 0.001$ )

โดยสรุป หลังจากที่ได้รับยา rimonabant เป็นเวลา 18 เดือน พบว่า rimonabant ไม่มีผลลดอัตรา progression ของ coronary disease เมื่อติดตามจากค่า PAV อย่างไรก็ตาม rimonabant สามารถลดค่า TAV ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับยาหลอก

## เภสัชจลนศาสตร์ของ rimonabant<sup>12,13</sup>

จนถึงปัจจุบัน ข้อมูลเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของ rimonabant ที่เผยแพร่ยังมีค่อนข้างน้อย จากรายงานพบว่า ผลของ rimonabant จะเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่เพิ่มขึ้น (dose proportionality) จนกระทั่งขนาดยาที่มากกว่า 20 มิลลิกรัม/วัน ซึ่งผลของยาจะไม่ขึ้นกับขนาดยา ยามีความเข้มข้นสูงสุด (maximum concentration, Cmax) เท่ากับ  $196 \pm 28.1$  นาโนกรัม/มิลลิลิตร ภายในเวลา 2 ชั่วโมง (time to maximum concentration; Tmax) และมีค่าปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution; Vd) ค่อนข้างมาก ค่า Cmax และ AUC (area under the curve) ของ rimonabant จะเพิ่มขึ้นเมื่อรับประทานยาร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูง ยาจับกับโปรตีนในเลือด (plasma protein binding) ได้มากประมาณร้อยละ 99.99 อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลของค่า bioavailability ยาถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP3A4 ที่ตับได้เป็นเมแทบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์ จากนั้นประมาณร้อยละ 86 ของยาจะถูกขับออกทางอุจจาระ และร้อยละ 3 จะถูกขับออกทางปัสสาวะ

จากการศึกษาพบว่า การให้ยาด้านเชื้อรา ketoconazole ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น enzyme inhibitor ของ CYP3A4 ร่วมกับ rimonabant มีผลทำให้ค่า AUC ของ rimonabant เพิ่มขึ้นร้อยละ 104 อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีรายงานการศึกษาทางคลินิกของการให้ rimonabant ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติเป็น enzyme inducer นอกจากนี้จาก *in vitro* study ยังพบว่า rimonabant ไม่มีคุณสมบัติในการยับยั้งหรือเหนี่ยวนำ CYP450 หรือ P-glycoprotein

ค่าครึ่งชีวิตของ rimonabant ในผู้ป่วยที่ไม่อ้วนมีค่าประมาณ 6 - 9 วัน แต่ในผู้ป่วยอ้วน (BMI  $\geq 30$  กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup>) พบว่า ค่าครึ่งชีวิตจะมีค่าประมาณ 16 วัน ทั้งนี้เนื่องจากในผู้ป่วยอ้วนมีค่า Vd ที่มากขึ้น

## อาการข้างเคียงของ rimonabant<sup>14,15</sup>

จากการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษา สามารถแบ่งอาการข้างเคียงของ rimonabant ได้ดังนี้

1. อาการข้างเคียงที่พบบ่อยมาก (พบมากกว่า 1 คนใน 10 คน) ได้แก่ คลื่นไส้ และติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนบน
2. อาการข้างเคียงที่พบบ่อย (พบมากกว่า 1 คนใน 100 คน แต่น้อยกว่า 1 คนใน 10 คน) ได้แก่ อาเจียน หงุดหงิด ซึมเศร้า ฉุนเฉียว วิงเวียน วิดกกังวล ท้องเสีย ปวดอักเสบที่เอ็น สูญเสียความจำ ปวดหลัง เปลี่ยนแปลงการรับรู้สึกของมือและเท้า รบกวนวาม ข้อเคล็ด

3. อาการข้างเคียงที่พบบ่อย (พบน้อยกว่า 1 คนใน 100 คนแต่มากกว่า 1 คนใน 1000 คน) ได้แก่ ง่วง เหงื่อออกตอนกลางคืน อาการตื่นตระหนก สะอึก โกรธ กระวนกระวาย ผิดปกติทางอารมณ์

4. อาการข้างเคียงที่พบน้อย (พบน้อยกว่า 1 คนใน 1000 คน) ได้แก่ ประสาทหลอน

## ข้อห้ามใช้ของ rimonabant<sup>12, 14,15</sup>

ห้ามใช้ rimonabant ในผู้ที่มีภาวะดังต่อไปนี้

- การทำงานของตับบกพร่องขั้นรุนแรง
- การทำงานของไตบกพร่องขั้นรุนแรง
- ภาวะซึมเศร้า
- ภาวะทางจิตที่ไม่สามารถควบคุมได้
- ประวัติการชัก
- แพ้ต่อ rimonabant หรือส่วนประกอบในเม็ดยา
- ภาวะตั้งครรภ์
- ภาวะให้นมบุตร

## ข้อบ่งใช้และขนาดยา rimonabant<sup>12,13,16</sup>

Rimonabant ได้รับอนุมัติโดย European Commission เมื่อวันที่ 21 มิถุนายน พ.ศ. 2549 ให้จำหน่ายในท้องตลาดเพื่อใช้เป็นยาลดน้ำหนักร่วมกับการควบคุมอาหาร และออกกำลังกาย สำหรับรักษาผู้ป่วยอ้วนที่มี BMI  $\geq 30$  กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup> หรือผู้ป่วยน้ำหนักเกินที่มี BMI  $> 27$  กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup> และมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ เช่น โรคเบาหวานชนิดที่ 2 หรือภาวะไขมันในเลือดผิดปกติร่วมด้วย

ขนาดยาที่ใช้ คือ 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง รับประทานก่อนอาหารเช้า โดยไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้สูงอายุ แต่ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 75 ปี อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลที่สนับสนุนการใช้ยานี้ในเด็กและผู้ที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี

## บทสรุป

Rimonabant เป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับใช้เป็นยาลดน้ำหนักในผู้ป่วยอ้วน นอกจากยาจะมีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักและเส้นรอบเอวแล้ว rimonabant ยังมีผลดีในการลด cardiometabolic risks อื่น ๆ อีกด้วย ซึ่งนำไปสู่การลดอัตราการเกิด metabolic syndrome รวมไปถึงช่วยการหยุดบุหรี่ ผลทั้งหมดดังกล่าวสนับสนุนว่า rimonabant สามารถนำมาใช้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ metabolic

syndrome ร่วมกับการเป็นหรือไม่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แต่สำหรับในกรณีของผู้ป่วยที่อ้วนและมีภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ระดับ LDL-C สูง หรือโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อาจจำเป็นต้องใช้ rimonabant ร่วมกับยาตัวอื่น อย่างไรก็ตาม rimonabant มีข้อจำกัดของการใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะทางจิต และซึมเศร้า ตลอดจนผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง ขั้นรุนแรง หญิงมีครรภ์และให้นมบุตร นอกจากนี้ จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยายังคงมีไม่มาก อีกทั้งระยะเวลาที่ผู้ป่วยที่ได้รับนั้นประมาณ 2 ปี ดังนั้นการติดตามผลของการใช้ rimonabant ในระยะยาวในแง่ประสิทธิภาพของยาต่อการลดอัตราการตาย จาก cardiovascular diseases รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ จึงเป็นประเด็นที่ต้องติดตามต่อไป

---

### เอกสารอ้างอิง

1. Bifulco M, Grimaldi C, Gazzero P, Pisanti S, Santoro A. Rimonabant: Just an antiobesity drug? Current evidence on its pleiotropic effects. *Mol Pharmacol* 2007;71:1145-1155.
2. Matias I, DiMarzo V. Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:27-37.
3. Pagotto U, Vicennati V, Pasquali R. The endocannabinoid system and the treatment of obesity. *Ann Med* 2005;37:270-275.
4. Makriyannis A, Mechoulam R, Piomelli D. Therapeutic opportunities through modulation of the endocannabinoid system. *Neuro Pharmacol* 2005;48:1068-1071.
5. Pagotto U, Marscicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrin Rev* 2006;27:73-100.
6. VanGaal L, Rissanen A, Scheen A. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-1397.
7. Despres J, Golay A, Sjostrom I. RIO-Lipids Study Group: Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Eng J Med* 2005;353:2121-2134.
8. Pi-Sunyer F, Aronne L, Heshmati H, Devin J, Rosenstock I. RIO-North America Study Group: Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomised controlled trial. *JAMA* 2006;295:761-775.
9. Scheen A, Finer N, Hollander P, Jensen M, VanGaal L. RIO-Diabetes Study Group: Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368:1660-1672.
10. Anthenelli R. Effects of rimonabant in the reduction of major cardiovascular risk factors. Results from the STRATUS-US trial (Smoking Cessation in Smokers Motivated to Quit). Presented at: American College of Cardiology Scientific Sessions; New Orleans. 2004.
11. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease. The STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1547-1560.
12. Joshi S. Endocannabinoid system-A novel target for cardiometabolic risk. *J Assoc Physicians India* 2007;55:439-444.
13. Luque C, Ehret M, Rey J. Rimonabant (Acomplia): The first cannabinoid-1 receptor blocker for obesity. *Drug Forecast* 2007;32:209-214.
14. European Medicines Agency (EMA). Acomplia. Annex 1 summary of product characteristics. (Accessed on Jan. 10, 2007 at <http://www.emea.eu.int/>)
15. European Medicines Agency (EMA). Acomplia. Scientific Discussion. (Accessed on Jan. 10, 2007; at <http://www.emea.eu.int/>)
16. Sanofi-Aventis. Acomplia 20 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics. 2006.