



ยายับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอล (Cholesterol absorption inhibitor : Ezetimibe)

ภญ.ผศ.จันคนา บุรณะโอสถ*

ภญ.ผศ.ดร.นลินี พูลทรัพย์**

*ภาควิชาเภสัชเคมี **ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0510-01

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2548

วันที่หมดอายุ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

สามารถอธิบายคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา เภสัชจลนศาสตร์ การศึกษาทางคลินิก อาการอันไม่พึงประสงค์ และการนำมาใช้ทางคลินิกของยา ezetimibe

บทคัดย่อ

ezetimibe (SCH 58235) เป็นยาในกลุ่มสารยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอล ซึ่งเป็นยากลุ่มใหม่สำหรับลดระดับไขมันในเลือด ezetimibe ออกฤทธิ์อย่างเฉพาะเจาะจงต่อคอเลสเตอรอลที่ลำไส้เล็ก โดยไม่มีผลต่อการดูดซึมไขมันชนิดอื่นๆ กรดน้ำดี และวิตามินที่ละลายในไขมัน สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวเพื่อลดระดับ LDL-C หรือใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม statins โดยให้ยาร่วมกันตั้งแต่เริ่มการรักษาหรือให้ ezetimibe เพิ่มในผู้ป่วยที่ใช้ statins อยู่แล้วแต่ไม่สามารถลดระดับไขมันในเลือดได้ตามต้องการ การใช้ร่วมกับ statins ช่วยให้สามารถใช้ยา statins ในขนาดลดลงและเพิ่มประสิทธิผลในการลดระดับไขมันในเลือด โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อความผิดปกติของตับหรือกล้ามเนื้อ

คำสำคัญ

ezetimibe SCH 58235 ยายับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอล ยาลดระดับไขมันในเลือด

เนื้อหา

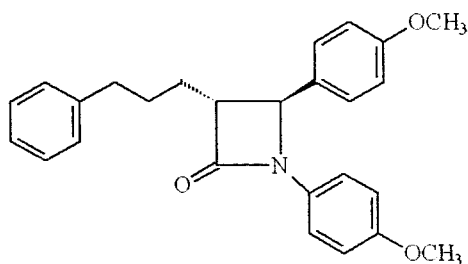
ezetimibe (SCH 58235) เป็นยาชนิดแรกของยาในกลุ่มยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอล (cholesterol-absorption inhibitor) ที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนตุลาคม พ.ศ.ปี 2545 ezetimibe เป็นยากลุ่มใหม่สำหรับรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง (antihyperlipidemic agent) มีข้อบ่งใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับรักษา homozygous familial sitosterolemia และ primary hypercholesterolemia หรือใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม statins สำหรับรักษา primary hypercholesterolemia และ homozygous familial hypercholesterolemia เพื่อลดระดับ

total cholesterol (TC) low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) และ apolipoprotein B (Apo-B) และเพิ่มระดับ high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ⁽¹⁾ ในประเทศไทย ezetimibe ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยา เมื่อเดือนเมษายน พ.ศ. 2547 ในข้อบ่งใช้เดียวกัน ezetimibe จำหน่ายภายใต้ชื่อการค้า Ezetrol[®] และ Zetia[®]

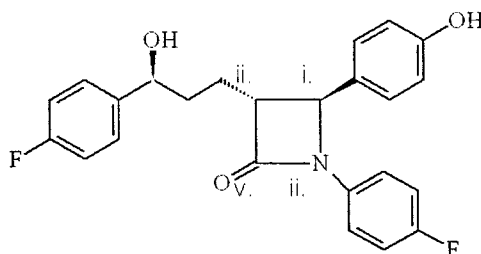
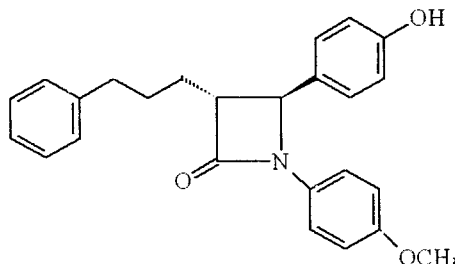
บทความนี้กล่าวถึง สูตรโครงสร้างและชื่อทางเคมี กลไกการออกฤทธิ์ เภสัชจลนศาสตร์ การศึกษาทางคลินิก อาการอันไม่พึงประสงค์ รวมถึงการนำมาใช้ทางคลินิกของยา ezetimibe

สูตรโครงสร้างและชื่อทางเคมี

SCH 48461



SCH 53695



Ezetimibe (SCH 58235)

Ezetimibe สูตรโมเลกุล $C_{24}H_{21}FNO_3$ น้ำหนักโมเลกุล 409.4

ชื่อทางเคมี (1-(4-fluorophenyl)-3(R)-[3-(4-fluorophenyl)-3(S) - hydroxypropyl]-4(S) - (4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone)

รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ SCH 48461 SCH 53695 และ Ezetimibe

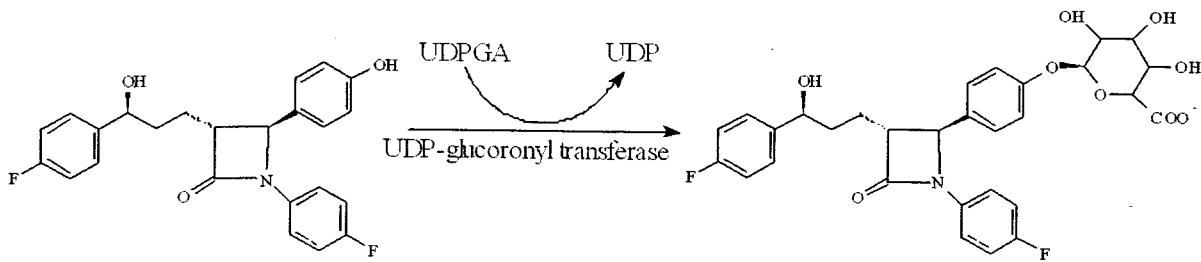
การพัฒนาที่ยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอลเริ่มจากการแทนที่หมู่ต่างๆ บน 2-azetidinones nucleus หรือวงแหวนเบต้าแลกแทม (β-lactam ring) ซึ่งหมู่แทนที่สำคัญที่มีผลยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอล คือ N-1 aryl group 4S-alkoxyaryl substituent และ C-3 arylalkyl substituent จากการพัฒนาโดยการเติมหมู่แทนที่ต่างๆ พบว่า SCH 48461 (รูปที่ 1) เป็นสารชนิดแรกของกลุ่มที่มีฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอลอย่างเฉพาะเจาะจง จากการศึกษาในหนูพบว่า SCH 48461 ถูกเมแทบอลิท์ ได้ SCH 53695 ที่ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอลดีกว่า SCH 48461 จากนั้นมีการพัฒนาโครงสร้างของ SCH 48461 โดยเติมหมู่ฟลูออรีน เพื่อลดการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันโดย cytochrome P 450 (CYP) ที่วงแหวนอะโรมาติก และเติมหมู่ไฮดรอกซี ที่ C-3 side chain ทำให้ได้ ezetimibe (รูปที่ 1) ⁽¹⁾ ที่มีฤทธิ์แรงกว่า SCH 48461 ถึง 400 เท่า ^(2,3)

กลไกการออกฤทธิ์

ตำแหน่งและกลไกการออกฤทธิ์ที่แน่นอนของ ezetimibe ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เท่าที่ทราบ คือ ezetimibe ออกฤทธิ์ที่บริขรขอบเจอร์ (brush border) ของลำไส้เล็กโดยยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอลจากอาหารและน้ำดีเข้าสู่เอนเทอโรไซต์ (enterocytes)^(1,4) โดยยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอลจากอาหารและน้ำดีโดยไม่มีผลต่อการดูดซึมของไตรกลีเซอไรด์ จึงมีฤทธิ์แตกต่างจากสารชนิดอื่นในกลุ่ม 2-azetidinones เช่น SCH 48461 และ SCH 53695 ที่ยับยั้งการดูดซึมไตรกลีเซอไรด์ นอกจากนี้ ezetimibe ยังมีผลยับยั้งการดูดซึมสเตอรอลที่ได้จากพืช (plant sterols) ezetimibe ออกฤทธิ์ลดระดับไขมันในเลือดโดยไม่จับกับน้ำดีและไม่มีผลต่อเอ็นไซม์ไลเปสจากตับอ่อน⁽⁴⁾

เภสัชจลนศาสตร์

ezetimibe ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วที่ลำไส้เล็ก หลังจากนั้น ezetimibe เกือบทั้งหมด (มากกว่า 95%) จะถูกเมแทบอลิซึม การเมแทบอลิซึมของยาเกิดอย่างรวดเร็วที่ผนังลำไส้เล็กและตับโดยผ่านปฏิกิริยากลุ่มโรนิตเดชัน (glucuronidation) ได้สารเมแทบอลิซึม คือ SCH 60663 (active phenolic glucuronide metabolite) ที่มีฤทธิ์แรงกว่า ezetimibe (รูปที่ 2) ซึ่งถูกขจัดออกทางน้ำดีและปัสสาวะ⁽²⁾



รูปที่ 2 การเมแทบอลิซึมยา ezetimibe โดยปฏิกิริยากลุ่มโรนิตเดชัน

ระดับยาทั้งหมดในเลือด ประกอบด้วย ezetimibe 10-20% และ ezetimibe glucuronide 80-90% ซึ่งยาสามารถจับกับพลาสมาโปรตีนในเลือดได้มากกว่า 90% ของระดับยาทั้งหมด ezetimibe และ ezetimibe glucuronide ถูกกำจัดออกอย่างช้าๆ โดยมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาประมาณ 22 ชั่วโมง จากการให้ยาโดยการรับประทานในขนาด 20 มิลลิกรัม ครั้งเดียวในอาสาสมัครสุขภาพดี 8 คน พบ ezetimibe glucuronide ในเลือดภายในเวลา 8 นาที หลังจากรับประทานยา และตรวจพบระดับยาสูงสุดในเลือดภายในเวลา 2-3 ชั่วโมง ระดับยารวมของ ezetimibe และ ezetimibe glucuronide สูงสุดในเลือดทั้งหมด มีค่า 64.2 นาโนกรัม/มิลลิลิตร⁽³⁾ ezetimibe และ ezetimibe glucuronide ถูกดูดซึมกลับสู่ร่างกายผ่าน enterohepatic recirculation โดย ezetimibe glucuronide เกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ด้วยเอ็นไซม์ในลำไส้เล็กกลับมาเป็น ezetimibe และถูกดูดซึมกลับได้อีก ezetimibe และ ezetimibe glucuronide ถูกกำจัดออกทางอุจจาระ (90%) และปัสสาวะ (10%)⁽¹⁾

การรับประทานยาร่วมกับอาหาร (ไขมันสูงหรืออาหารที่ปราศจากไขมัน) ไม่มีผลต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึม⁽⁵⁾ แต่การรับประทานยาร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูงทำให้ระดับยาสูงสุดในเลือดเพิ่มขึ้น แต่ก็ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก⁽⁶⁾

การศึกษาทางคลินิก

- การใช้ ezetimibe เป็นยาเดี่ยว (monotherapy)

ในการศึกษาแบบ double-blind, randomised controlled trial ของ Dujovne และคณะ⁽⁷⁾ ซึ่งเปรียบเทียบ ezetimibe 10 มิลลิกรัม วันละครั้งกับยาหลอก (placebo) ในผู้ป่วย primary hypercholesterolemia จำนวน 892 คน

ที่มีระดับ LDL-C ในเลือด 130-250 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด น้อยกว่าหรือเท่ากับ 350 มิลลิกรัม/เดซิลิตร โดยมีระยะเวลาศึกษา 12 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ ezetimibe มีระดับ LDL-C (-16.9% เทียบกับ +0.4%) total cholesterol (-12.5% เทียบกับ -0.8%) ไตรกลีเซอไรด์ (-5.7% เทียบกับ +5.7%) และ Apo-B (-15.5% เทียบกับ -1.4%) ลดลง และระดับ HDL-C เพิ่มขึ้น (+1.3% เทียบกับ -1.6%) อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (ตารางที่ 1) การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม โดยเหตุการณ์ที่พบบ่อย ได้แก่ การติดเชื้อทางเดินหายใจตอนบน ปวดศีรษะ ปวดหลัง ปวดข้อ และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ โดยมีความรุนแรงในระดับอ่อนจนถึงปานกลาง

ในรายงานการศึกษาของ Knopp และคณะ⁽⁸⁾ ซึ่งเปรียบเทียบการใช้ ezetimibe 10 มิลลิกรัม วันละครั้งกับ ยาหลอก ในผู้ป่วย primary hypercholesterolemia จำนวน 826 คน ที่มีระดับ LDL-C 130-250 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ ไตรกลีเซอไรด์ในเลือด น้อยกว่าหรือเท่ากับ 350 มิลลิกรัม/เดซิลิตร พบว่า ezetimibe ให้ผลดีกว่ายาหลอกในการลดระดับ LDL-C total cholesterol Apo-B และเพิ่มระดับ HDL-C ส่วนผลต่อระดับไตรกลีเซอไรด์ไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยทั่วไปมีความรุนแรงในระดับอ่อนจนถึงปานกลางและไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม โดยทั่วไปมีความรุนแรงในระดับอ่อนจนถึงปานกลาง เหตุการณ์ที่พบบ่อย ได้แก่ ปวดศีรษะ (4% เทียบกับ 11%) และการติดเชื้อทางเดินหายใจตอนบน (8% เทียบกับ 7%)

การศึกษาทั้งสองครั้งพบว่า การให้ ezetimibe สามารถลดระดับ LDL-C ได้สูงสุดภายในเวลา 2 สัปดาห์และคงอยู่ตลอดระยะเวลาที่การศึกษา และการลดลงของระดับ LDL-C ไม่ขึ้นกับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease) ของแต่ละบุคคล (ได้แก่ การสูบบุหรี่ ระดับ HDL-C ระดับ LDL-C ระดับไตรกลีเซอไรด์ ดัชนีมวลกาย โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด) เชื้อชาติ เพศ และอายุ ก่อนเริ่มใช้ยา⁽⁷⁻⁸⁾

- การใช้ ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม statins

เนื่องจาก ezetimibe ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอลที่ลำไส้เล็ก ดังนั้นเมื่อใช้ ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม statins ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างคอเลสเตอรอลที่ตับ จะช่วยให้ระดับไขมันในเลือดลดลงได้มากขึ้น การศึกษาการใช้ยาร่วมกัน แบ่งออกเป็น 2 แบบ ได้แก่ การให้ ezetimibe เพิ่มในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม statins อยู่แล้ว (Add-on therapy) และ การใช้ร่วมกับยากลุ่ม statins โดยให้ยาร่วมกันตั้งแต่เริ่มการรักษา (Co-administration)

การให้ ezetimibe เพิ่มในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม statins อยู่แล้ว

การเพิ่มยา ezetimibe (add-on therapy) ในผู้ป่วย primary hypercholesterolemia ที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม statins อยู่แล้วแต่ไม่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามที่ต้องการ ช่วยให้ผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดได้ดีขึ้น การศึกษาของ Gagne และคณะ⁽⁹⁾ โดยการศึกษาตามผู้ป่วย 769 คน ที่ได้รับ ezetimibe 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง หรือยาหลอก เป็นเวลา 8 สัปดาห์นอกเหนือจากการควบคุมอาหารและการใช้ยากลุ่ม statins ที่ผู้ป่วยรับประทานอยู่เป็นประจำ (atorvastatin simvastatin pravastatin fluvastatin lovastatin และ cerivastatin) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ ezetimibe ร่วมกับยา statin มีระดับ LDL-C ลดลงมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา statin ร่วมกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (-25.1% เทียบกับ -3.7%, $p < 0.001$) ภายในเวลา 2 สัปดาห์ (ตารางที่ 1) และระดับ LDL-C ที่ลดลงมีค่าใกล้เคียงกันโดยไม่ขึ้นกับชนิดของยากลุ่ม statins ที่ผู้ป่วยได้รับอยู่และไม่ขึ้นกับคุณลักษณะของผู้ป่วย (เพศ อายุ เชื้อชาติ ดัชนีมวลกาย) ส่วนผลที่มีต่อระดับไขมันอื่นๆ ในเลือดก็เช่นเดียวกัน โดยกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe ร่วมกับยา statin มีระดับ total cholesterol (-17.5% เทียบกับ -2.3%) ไตรกลีเซอไรด์ (-14.0% เทียบกับ -2.9%) และ Apo-B (-19.1% เทียบกับ -3.5%) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) และมีระดับ HDL-C เพิ่มขึ้น (+2.7% เทียบกับ +1.0%, $p < 0.05$) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยากลุ่ม statins เมื่อสิ้นสุดการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 72%

ที่ได้รับ ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม statins และผู้ป่วยจำนวน 19% ที่ได้รับยา statins ร่วมกับยาหลอก ($p < 0.001$) สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายที่กำหนดโดย National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel II (ATP II) การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน เหตุการณ์ที่พบบ่อย คือ ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร

การใช้ร่วมกับยากลุ่ม statins โดยให้ยาพร้อมกันตั้งแต่เริ่มการรักษา

การใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม statins ในผู้ป่วย primary hypercholesterolemia สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่าการใช้ยากลุ่ม statins เพียงอย่างเดียว จากการศึกษาระบบ double-blind, randomised controlled trial ในผู้ป่วย 668 คน ที่มีระดับ LDL-C 145-250 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ ไตรกลีเซอไรด์ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 350 มิลลิกรัม/เดซิลิตร โดย Davidson และคณะ⁽¹⁰⁾ ซึ่งเปรียบเทียบการใช้ยา 4 แบบ ได้แก่ แบบที่ 1 การใช้ ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัม เพียงชนิดเดียว แบบที่ 2 การใช้ simvastatin ขนาด 10 หรือ 20 หรือ 40 หรือ 80 มิลลิกรัม ขนาดใดขนาดหนึ่งเพียงอย่างเดียว แบบที่ 3 การใช้ยา ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ simvastatin ขนาด 10 หรือ 20 หรือ 40 หรือ 80 มิลลิกรัม ขนาดใดขนาดหนึ่ง และแบบที่ 4 การใช้ยาหลอก โดยให้ยาวันละครั้ง ติดต่อกันนาน 12 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าการใช้ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin (รวมผลที่ได้จากทุกขนาดยา) ทำให้ระดับ LDL-C (-49.9% เทียบกับ -36.1%) และไตรกลีเซอไรด์ (-24.1% เทียบกับ -16.6%) ลดลง ($p < 0.01$) และระดับ HDL-C เพิ่มขึ้น (+9.3% เทียบกับ +6.9%, $p = 0.03$) มากกว่าการใช้ simvastatin เพียงอย่างเดียว และ การใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันทำให้ระดับ LDL-C (-49.9% เทียบกับ -18.1%) total cholesterol (-36.6% เทียบกับ -13.3%) และไตรกลีเซอไรด์ (-24.1% เทียบกับ -8.3%) ลดลง และระดับ HDL-C เพิ่มขึ้น (+9.3% เทียบกับ +5.1%) ได้มากกว่าเมื่อใช้ ezetimibe เพียงอย่างเดียว ($p < 0.01$) (ตารางที่ 1) การใช้ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin ทำให้ระดับ LDL-C ลดลง 44-57% ไตรกลีเซอไรด์ลดลง 20-28% และระดับ HDL-C เพิ่มขึ้น 8-11% ทั้งนี้ขึ้นกับขนาดยา simvastatin ที่ใช้ เมื่อสิ้นสุดการศึกษา ผู้ป่วยจำนวน 77% ที่ได้รับ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin และผู้ป่วยจำนวน 64% ที่ได้รับ simvastatin มีระดับ LDL-C ลดลงตามเป้าหมายที่กำหนดโดย ATP III ($p < 0.001$) การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาหลอก simvastatin ezetimibe และกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe ร่วมกับ simvastatin

การใช้ ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม statins ชนิดอื่นๆ ในผู้ป่วย primary hypercholesterolemia ก็ให้ผลเช่นเดียวกัน การใช้ ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ atorvastatin (ขนาด 10-80 มิลลิกรัม) หรือ pravastatin (ขนาด 10-40 มิลลิกรัม) หรือ lovastatin (ขนาด 10-40 มิลลิกรัม) ชนิดใดชนิดหนึ่ง ทำให้ระดับ LDL-C ลดลง 50-60% 34-41% และ 33-45% ตามลำดับ โดยขึ้นกับขนาดของยา statin ที่ใช้⁽¹¹⁻¹³⁾ การใช้ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin atorvastatin หรือ lovastatin ชนิดใดชนิดหนึ่ง ในขนาดเริ่มต้น (10 มิลลิกรัม) ทำให้ระดับ LDL-C ลดลงได้ไม่แตกต่างจากเมื่อใช้ยากลุ่ม statins เพียงอย่างเดียวในขนาดสูงสุด (80 มิลลิกรัม สำหรับ simvastatin และ atorvastatin และ 40 มิลลิกรัม สำหรับ lovastatin)^(10,11,13) นอกจากนี้การใช้ ezetimibe ร่วมกับ ยากลุ่ม statins ทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ และ total cholesterol ลดลงได้มากกว่าการใช้ยากลุ่ม statins เพียงอย่างเดียว โดยการใช้ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin⁽¹⁰⁾ หรือ atorvastatin⁽¹¹⁾ หรือ pravastatin⁽¹²⁾ หรือ lovastatin⁽¹³⁾ ลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้เพิ่มขึ้น 7.5% 8% 10% และ 11% ตามลำดับ และลดระดับ total cholesterol ได้เพิ่มขึ้น 11% 9% 10% และ 11% ตามลำดับ การใช้ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin⁽¹⁰⁾ atorvastatin⁽¹¹⁾ และ lovastatin⁽¹³⁾ ทำให้ระดับ HDL-C เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการใช้ยากลุ่ม statins เพียงอย่างเดียว (ตารางที่ 1)

การใช้ ezetimibe ร่วมกับ ยากลุ่ม statins จะช่วยลดระดับ LDL-C ได้ดีกว่าการใช้ยาในกลุ่ม statins เดี่ยวๆ ซึ่งจะเห็นผลหลังจากการใช้ยาไป 2 สัปดาห์และคงอยู่ตลอดระยะเวลาการศึกษา ผลการลดระดับ LDL-C ไม่ขึ้นกับ

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจของแต่ละบุคคล เชื้อชาติ เพศ อายุ และระดับ LDL-C ก่อนเริ่มใช้ยา การใช้ยานี้ร่วมกับยากลุ่ม statins ไม่ก่อให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากกว่าการใช้ยากลุ่ม statins เพียงอย่างเดียว (10-13)

การศึกษาของ Gagne และคณะ⁽¹⁴⁾ ในผู้ป่วย homozygous familial hypercholesterolemia แบ่งเป็น 3 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ 1 ได้รับ ezetimibe 10 มิลลิกรัม ร่วมกับยา statin (atorvastatin หรือ simvastatin) 40 มิลลิกรัม กลุ่มที่ 2 ได้รับ ezetimibe 10 มิลลิกรัม ร่วมกับยา statin (atorvastatin หรือ simvastatin) 80 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ 3 ได้รับยา statin (atorvastatin หรือ simvastatin) 80 มิลลิกรัม เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า การใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยา statin (atorvastatin หรือ simvastatin 40 และ 80 มิลลิกรัม) ทำให้ระดับ LDL-C ลดลงได้มากขึ้น 14% และระดับ total cholesterol ลดลงได้มากขึ้น 14% เมื่อเทียบกับการใช้ยากลุ่ม statins เพียงอย่างเดียว

รูปแบบยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มขนาด 10 มิลลิกรัม

ข้อบ่งใช้⁽¹⁵⁾

ผู้ป่วย primary (heterozygous familial และ non-familial) hypercholesterolemia ใช้ ezetimibe เพียงอย่างเดียวหรือใช้ร่วมกับยากลุ่ม statins และการควบคุมอาหาร เพื่อลดระดับ total cholesterol LDL-C และ Apo-B

ผู้ป่วย homozygous familial hypercholesterolemia ใช้ ezetimibe ร่วมกับ atorvastatin หรือ simvastatin เพื่อลดระดับ total cholesterol และ LDL-C และอาจใช้ร่วมกับวิธีอื่นๆ ในการลดระดับไขมันในเลือด เช่น LDL apheresis

ผู้ป่วย homozygous sitosterolemia ใช้ ezetimibe ร่วมกับ การควบคุมอาหาร เพื่อลดระดับ sitosterol และ campesterol

ขนาดยาที่ใช้

ขนาดยาที่แนะนำ คือ 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง สามารถรับประทานยาในตอนเช้าหรือตอนเย็น และรับประทานพร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้ ขนาดยาที่แนะนำสามารถลดระดับ LDL-C ได้ประมาณ 20%⁽¹⁾

หลังจากให้ยาในขนาดวันละ 10 มิลลิกรัม ติดต่อกัน 10 วัน ในผู้ที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป พบว่าระดับยาในเลือดมีค่าเป็น 2 เท่าของผู้ที่อายุน้อยกว่า 65 ปี แต่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา^(1,15)

เภสัชจลนศาสตร์ของยาในเด็กอายุ 10-18 ปี ไม่ต่างจากในผู้ใหญ่ จึงไม่ต้องปรับขนาดยา แต่ไม่แนะนำให้ใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 10 ปี

สำหรับสตรีมีครรภ์และสตรีให้นมบุตร ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในสตรีมีครรภ์ แต่การศึกษาในหนูและกระต่าย พบว่ายาสสามารถผ่านรกและทำให้เกิดความผิดปกติของโครงสร้างของตัวอ่อน ทั้งยังไม่มีข้อมูลว่า ezetimibe ถูกขับออกทางน้ำนมแม่หรือไม่ ดังนั้นจึงควรใช้ยาต่อเมื่อพิจารณาแล้วว่าการใช้ยาจะเป็นประโยชน์มากกว่าที่จะก่อให้เกิดอันตราย

เนื่องจากยากลุ่ม statins มีข้อห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีให้นมบุตร การใช้ยา ezetimibe ร่วมกับ ยากลุ่ม statins จึงมีข้อห้ามใช้ในคนเหล่านี้ด้วย

อาการไม่พึงประสงค์

เมื่อใช้ยาในขนาดวันละ 10 มิลลิกรัม ผู้ป่วยสามารถทนยาได้ดีและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่าง

จากยาหลอก การหยุดยาเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก^(7,10-13) อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับระบบต่างๆ ของร่างกาย ได้แก่ ระบบทั่วร่างกาย เช่น อ่อนเพลีย (2.2%) ระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง (3%) ท้องเดิน (3.7%) ระบบกล้ามเนื้อและโครงสร้าง เช่น ปวดข้อ (3.8%) ปวดหลัง (4.1%) ระบบทางเดินหายใจ เช่น ไอ (2.3%) การติดเชื้อไวรัส (2.2%) คออักเสบ (2.3%) และโพรงจมูกอักเสบ (3.6%)⁽¹⁵⁾

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบโดยทั่วไปไม่แตกต่างกันระหว่างการใช้นี้ร่วมกับยากลุ่ม statins และการใช้ยากลุ่ม statins เพียงอย่างเดียว⁽¹⁰⁻¹³⁾ แต่การใช้นี้ร่วมกันจะพบความผิดปกติของตับ (เอ็นไซม์ตับมากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ) มากกว่าเมื่อใช้ยากลุ่ม statins เพียงอย่างเดียว (1.3% เทียบกับ 0.4%)^(10-13,15) สำหรับผลที่มีต่อ creatine phosphokinase (creatine phosphokinase มากกว่าหรือเท่ากับ 10 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ) ไม่แตกต่างกันระหว่าง ezetimibe (0.4%) และยาหลอก (0.4%)⁽⁷⁾ และไม่แตกต่างกันระหว่างการใช้นี้ร่วมกับยากลุ่ม statins (0.1%) เทียบกับการใช้ยากลุ่ม statins (0.4%)⁽¹⁰⁻¹³⁾

อันตรกิริยาของยา^(1,15)

ezetimibe เกิดอันตรกิริยากับยาอื่นได้น้อยโดยเฉพาะกับยาที่ถูกเมแทบอลิท์ด้วย CYP เนื่องจากตัวยาเองถูกกำจัดโดยปฏิกิริยากลุ่มโครนิเดชันในลำไส้เล็กเป็นส่วนใหญ่ ezetimibe ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา warfarin digoxin glipizide ethinyl estradiol levonorgestrel และยากลุ่ม statins

ezetimibe ไม่เกิดอันตรกิริยากับ cimetidine และไม่มีผลต่อการดูดซึมวิตามินที่ละลายในไขมัน (วิตามิน เอ ดี และอี) และแคลโรทีน

การใช้นี้ร่วมกับ gemfibrozil ทำให้ระดับยารวมของ ezetimibe (unconjugated ezetimibe และ ezetimibe glucuronide) ในเลือดเพิ่มขึ้น 1.7 เท่า เช่นเดียวกับ fenofibrate ที่ทำให้ระดับยารวมของ ezetimibe เพิ่มขึ้น 1.5 เท่า และทำให้ระดับยาสูงสุดในเลือดและปริมาณยาทั้งหมดของ ezetimibe ในร่างกายเพิ่มขึ้น 64% และ 48% ตามลำดับ อย่างไรก็ตามไม่จำเป็นต้องปรับลดขนาดยา ezetimibe เนื่องจากระดับยาที่สูงขึ้นไม่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา

cholestyramine ทำให้ปริมาณยา ezetimibe ทั้งหมดในร่างกายลดลง 55% และปริมาณ unconjugated ezetimibe ลดลง 80%

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้^(1,15)

เนื่องจากยาถูกเมแทบอลิท์โดยปฏิกิริยากลุ่มโครนิเดชันเป็นส่วนใหญ่ และยาถูกขับออกทางไตร้อยละ 10 จึงควรระวังการใช้นี้ในผู้ที่ตับหรือไตทำงานบกพร่อง

ไม่แนะนำให้ใช้นี้ในผู้ที่ตับทำงานบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรง เนื่องจากพบว่าปริมาณยาในร่างกายอาจเพิ่มขึ้นได้ถึง 6 เท่าและยังไม่มีรายงานผลการใช้นี้ในผู้ป่วยเหล่านี้

ในผู้ที่ไตทำงานบกพร่องรุนแรง (Creatinine Clearance \leq 30 มิลลิลิตร/นาที/พื้นที่ผิว 1.73 ตารางเมตร) พบว่าปริมาณ total ezetimibe ezetimibe glucuronide และ ezetimibe ในร่างกายเพิ่มขึ้น 1.5 เท่า อย่างไรก็ตามไม่จำเป็นต้องปรับลดขนาดยา ezetimibe

ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยา และห้ามใช้นี้ร่วมกับยากลุ่ม statins ในผู้ป่วยโรคตับหรือผู้ที่มีระดับเอ็นไซม์ serum transaminase สูงผิดปกติติดต่อกันโดยไม่ทราบสาเหตุที่แน่นอน

สรุป

ezetimibe เป็นยาลดระดับไขมันในเลือดซึ่งออกฤทธิ์อย่างเฉพาะเจาะจงโดยยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอลจากอาหารและน้ำดีที่ลำไส้เล็ก โดยไม่มีผลต่อการดูดซึมไตรกลีเซอไรด์ กรดน้ำดี และวิตามินที่ละลายในไขมัน การเมแทบอลิซึมของยาเกิดจากปฏิกิริยากลุ่มเอนไซม์ CYP3A4 ได้เมแทบอลิท์ที่มีฤทธิ์แรงกว่า ezetimibe การเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นเกิดขึ้นน้อยมาก ezetimibe ใช้เป็นยาเดี่ยวเพื่อลดระดับ LDL-C หรือใช้ร่วมกับยากลุ่ม statins โดยให้ยาร่วมกันตั้งแต่เริ่มการรักษาหรือให้ ezetimibe เพิ่มในผู้ป่วยที่ใช้ statins แล้วไม่สามารถลดระดับไขมันในเลือดได้ตามต้องการ การใช้ ezetimibe ร่วมกับ statins ช่วยให้สามารถใช้ยา statins ในขนาดลดลงและเพิ่มประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันในเลือด ezetimibe มีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาวนานกว่า 20 ชั่วโมง สามารถให้ยาร่วมครั้ง อากาศไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ อ่อนเพลีย ปวดท้อง ท้องเดิน ปวดข้อ ปวดหลัง การติดเชื้อไวรัส คออักเสบ และโพรงจมูกอักเสบ

เอกสารอ้างอิง

1. Jeu L and Cheng JWM. Pharmacology and therapeutics of ezetimibe (SCH 58235), a cholesterol-absorption inhibitor. Clin Ther 2003 ; 25 : 2352-87.
2. Earl J, Kirkpatrick P. Ezetimibe. Drug Discovery 2003 ; 2 : 97-8.
3. Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL, Altoon KB, Maxwell SE, Zhu Y, et al. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. Drug Metab Dispos 2002 ;30 : 430-7.
4. David HR. Ezetimibe: first in a new class of cholesterol absorption inhibitors. Int Congress Series 2004 ; 1262 : 243-6.
5. Courtney RD, Kosoglou T, Statkevich P, et al. Effect of food on the oral bioavailability of ezetimibe. (Abstract) Clin Pharmacol Ther 2002 ; 71 : 80.
6. Punwani N, Pai S, Bach C, et al. Effect of food on oral bioavailability of SCH 58235 in healthy male volunteers. (Abstract) AAPS PharmSci 1998;1 : 2147.
7. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2002;90 : 1092-7.
8. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, et al. Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. Eur Heart J 2003 ; 24 : 729-41.
9. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2002 ; 90 : 1084-91.
10. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2002 ; 40 : 2125-34.
11. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al. Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. Circulation 2003 ; 107 : 2409-15.

12. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, et al. for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomised, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003 ; 24 : 717-28.
13. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003 ; 91 : 418-24.
14. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002 ; 105 : 2469-75.
15. Zetia™ (ezetimibe) Tablets. Prescribing information for Zetia. Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals ; 2002.

คำถาม

1. ข้อใดผิดเกี่ยวกับ ezetimibe

1. ezetimibe ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมไขมันที่สังเคราะห์ในร่างกาย
2. ezetimibe ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมสเตอรอลที่ได้จากพืช
3. ezetimibe ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอลจากอาหาร
4. ezetimibe ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอลจากน้ำดี
5. ezetimibe ไม่มีผลยับยั้งการดูดซึมไตรกลีเซอไรด์

2. จากสูตรโครงสร้างของ ezetimibe หมู่แทนที่ใด มีผลลดการเกิดเมแทบอลิซึมแบบ Phase I reaction

1. 2-azetidinone
2. 4-hydroxyphenyl
3. hydroxypropyl
4. 4-methoxyphenyl
5. fluorine

3. หมู่แทนที่ใด ทำให้ ezetimibe มีฤทธิ์แรงกว่า SCH 48461

1. 2-azetidinone
2. phenyl ที่ตำแหน่งที่ 1
3. hydroxypropyl ที่ตำแหน่งที่ 3
4. 4-methoxyphenyl ที่ตำแหน่งที่ 4
5. phenylpropyl ที่ตำแหน่งที่ 3

4. ข้อใดถูกเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา ezetimibe

1. ผู้สูงอายุจะมีระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้น จึงควรลดขนาดยาลงครึ่งหนึ่ง
2. การเมแทบอลิซึมของยาเกิดผ่าน CYP2D6
3. active metabolite คือ ezetimibe sulfate
4. ezetimibe จะถูกดูดซึมกลับสู่ร่างกายผ่าน enterohepatic circulation
5. ไม่มีข้อใดถูก

5. ข้อใดถูกเกี่ยวกับ ezetimibe

1. อาหารมีผลลดอัตราการดูดซึม จึงต้องรับประทานยาก่อนอาหาร 1 ชั่วโมง
2. ปริมาณยามากกว่าร้อยละ 90 ถูกกำจัดโดย glucuronidation ที่ลำไส้เล็กและตับ
3. ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องปานกลาง
4. สามารถรับประทานพร้อมกับยา cholestyramine ได้
5. สตรีมีครรภ์และให้นมบุตรสามารถใช้ยาได้

6. ข้อใดถูกเกี่ยวกับ ezetimibe

1. ezetimibe ไม่มีฤทธิ์ ต้องถูกเมแทบอลิท์จึงได้สารที่มีฤทธิ์
2. ทั้ง ezetimibe และสารเมแทบอลิท์ ออกฤทธิ์ที่ผนังลำไส้เล็ก
3. ezetimibe ถูกเมแทบอลิท์ได้สารที่ไม่มีฤทธิ์ แต่ถูกไฮโดรไลส์ด้วยเอ็นไซม์ในลำไส้เล็กกลับมาเป็น ezetimibe ที่ออกฤทธิ์ได้
4. ezetimibe มีฤทธิ์สูงกว่าสารเมแทบอลิท์
5. ezetimibe มีฤทธิ์ต่ำกว่าสารเมแทบอลิท์ SCH 53695 แต่มีพิษต่ำกว่า

7. ข้อใดไม่ใช่ข้อบ่งใช้ของยา ezetimibe
 1. Hypertriglyceridemia
 2. Homozygous sitosterolemia
 3. Homozygous familial hypercholesterolemia
 4. Heterozygous familial hypercholesterolemia
 5. Non-familial hypercholesterolemia
8. ข้อใดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการใช้ยา ezetimibe
 1. ชัก
 2. ตาพร่ามัว
 3. อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น
 4. ปวดข้อ
 5. ง่วงซึม ประสาทหลอน
9. ezetimibe อาจเกิดอันตรกิริยากับยาต่อไปนี้
 1. gemfibrozil
 2. warfarin
 3. cimetidine
 4. pravastatin
 5. vitamin A
10. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการใช้ ezetimibe ร่วมกับ statins
 1. การลดลงของระดับ LDL-C ขึ้นกับชนิดของ statins เมื่อใช้ยาร่วมกันแบบ add-on therapy
 2. การใช้ ezetimibe ร่วมกับ statins เพิ่มประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C โดยไม่มีผลต่อระดับไขมันอื่นๆ ในเลือด
 3. การลดลงของระดับ LDL-C ขึ้นกับขนาดยาของ statins เมื่อใช้ยาร่วมกันแบบ co-administration
 4. การใช้ ezetimibe ร่วมกับ statins ให้ผลการรักษาดีพอๆ กับการใช้ ezetimibe ร่วมกับ fenofibrate
 5. การใช้ ezetimibe ร่วมกับ statins เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบรุนแรง เมื่อเทียบกับการใช้ ezetimibe หรือ statins เดี่ยวๆ

