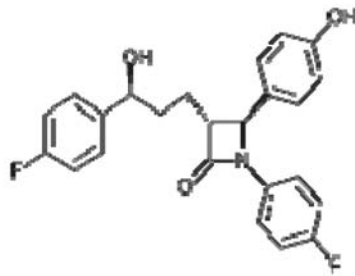


ยานำรู้

Ezetimibe (Ezetrol[®])

ศศิภรณ์ ภัคศิริ ภบ.*



1. ประเภทของยา (Therapeutic Category)

Cholesterol Absorption inhibitor

2. ข้อบ่งใช้

2.1 Primary Hypercholesterolemia

2.1.1 Monotherapy

การใช้เพียงชนิดเดียว ร่วมกับการควบคุมอาหารเพื่อลดระดับโคเลสเตอรอลรวม (total-C) โคเลสเตอรอลชนิด low density lipoprotein (LDL-C) อะโปไลโปโปรตีน บี (Apo-B) ในผู้ป่วยที่เป็น primary hypercholesterolemia ทั้งแบบ heterozygous familial และ non-familial

2.1.2 Combination therapy with HMG-CoA reductase inhibitors (statin)

การใช้ร่วมกับยายับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase (ยากลุ่ม statin) โดยให้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันพร้อมกับการควบคุมอาหารเพื่อลดระดับโคเลสเตอรอลรวม (total-C) โคเลสเตอรอลชนิด low density lipoprotein (LDL-C)

อะโปไลโปโปรตีน บี (Apo-B) ในผู้ป่วยที่เป็น primary hypercholesterolemia ทั้งแบบ heterozygous familial และ non-familial

2.2 Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH)

โดยใช้ยาร่วมกับยากลุ่ม statin เพื่อลดระดับโคเลสเตอรอลรวม (total-C) และโคเลสเตอรอลชนิด low density lipoprotein (LDL-C) และอาจใช้ร่วมกับวิธีอื่นๆ ในการลดระดับไขมันในเลือด เช่น LDL apheresis

2.3 Homozygous Sitosterolemia (Phytosterolemia)

การใช้ร่วมกับการควบคุมอาหารเพื่อลดระดับซีโตสเตอรอล และแคมเพสเตอรอลที่สูงในผู้ป่วยที่เป็น homozygous familial sitosterolemia

3. รูปแบบของยา (Dosage Forms)

เป็นยาเม็ด โดยแต่ละเม็ดประกอบด้วย ezetimibe 10 mg

4. ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

4.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา

ออกฤทธิ์ในการยับยั้งการดูดซึมโคเลสเตอรอลอย่างเฉพาะเจาะจงที่บริเวณผนังของลำไส้เล็กในส่วน brush border ส่งผลให้ปริมาณของ cholesterol ที่ถูกดูดซึมเพื่อส่งผ่านไปยังตับมีน้อยลง ปริมาณของโคเลสเตอรอลที่ตับน้อยลง และเพิ่มการขจัด โคเลสเตอรอลในเลือด

ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมโคเลสเตอรอลที่ได้จากการรับประทานอาหาร (dietary cholesterol) และจากน้ำดี (biliary cholesterol) โดยไม่รบกวนการดูดซึมกรดไขมันหรือวิตามินชนิดละลายในไขมัน

4.2 เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม : หลังจากรับประทานยา จะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วและถูกเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการ conjugate ไปเป็น phenolic glucuronide (ezetimibe-glucuronide) ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาเฉลี่ย (C_{max}) ของ ezetimibe-glucuronide เกิดขึ้นใน 1-2 ชั่วโมง และ ezetimibe เกิดขึ้นใน 4-12 ชั่วโมงหลังการรับประทาน ค่า absolute bioavailability ของ ezetimibe ไม่สามารถประเมินได้ เนื่องจากไม่ละลายในตัวทำละลายที่เหมาะสมสำหรับยาฉีด การให้ยาพร้อมอาหาร (อาหารไขมันสูงหรือไม่มีไขมัน) ไม่มีผลต่อค่า oral bioavailability ของ ezetimibe จึงสามารถรับประทานยาพร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้ ผลการรักษาที่ได้ไม่แตกต่างกัน

การกระจาย : ezetimibe และ ezetimibe-glucuronide จับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณ 99.7 เปอร์เซ็นต์ และ 88-92 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ

การเปลี่ยนแปลง : ezetimibe ถูกเมตาบอลิซึมที่ลำไส้เล็กและตับ โดยกระบวนการ glucuronide conjugation ตามด้วยการขับออกทางน้ำดี ezetimibe และ ezetimibe-glucuronide เป็นสารประกอบหลักที่ตรวจพบในพลาสมาซึ่งมีประมาณ 10-20 เปอร์เซ็นต์ และ 80-90 เปอร์เซ็นต์ ของปริมาณยาทั้งหมดในพลาสมาตามลำดับ ทั้ง ezetimibe และ ezetimibe-glucuronide ถูกขจัดออกจากพลาสมาอย่างช้าๆ โดยมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ประมาณ 22 ชั่วโมง ทั้งนี้เนื่องจากการเกิด enterohepatic recycling

การขับถ่าย : เมื่อให้ ezetimibe ที่ติดฉลากด้วยคาร์บอน 14 (^{14}C) (20mg) กับ ผู้เข้าร่วมทดลอง ezetimibe รวมทั้งหมดคิดเป็นประมาณ 93 เปอร์เซ็นต์ ของกัมมันตภาพรังสีรวมในพลาสมาประมาณ 78 เปอร์เซ็นต์ และ 11 เปอร์เซ็นต์ ของกัมมันตภาพรังสีที่ได้รับจะพบในอุจจาระและปัสสาวะตามลำดับ (ในช่วง 10 วันของการเก็บตัวอย่าง) ตรวจไม่พบกัมมันตภาพรังสีในพลาสมาภายหลังจาก 48 ชั่วโมง

5. ขนาดยา (Dose)

แนะนำให้ใช้ครั้งละ 1 เม็ด (10 mg) วันละครั้ง โดยอาจใช้ในการรักษาด้วยยา ezetimibe เพียงตัวเดียว หรือใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม statin สามารถรับประทานพร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยโรคไต หรือผู้ป่วยที่เริ่มมีการทำงานของตับผิดปกติ

ไม่แนะนำให้ใช้ในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 10 ปี เนื่องจากไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลที่เพียงพอ

ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในสตรีมีครรภ์ แต่การศึกษาในหนูและกระต่าย พบว่ายาสสามารถ

ผ่านรกและทำให้เกิดความผิดปกติของโครงสร้างของตัวอ่อน ทั้งยังไม่มีข้อมูลว่า ezetimibe ถูกขับออกทางน้ำนมแม่หรือไม่ ดังนั้นจึงควรใช้ยาต่อเมื่อพิจารณาแล้วเกิดประโยชน์มากกว่า

การใช้ยาร่วมกับกลุ่ม bile acid sequestrants ควรให้อย่างน้อย 2 ชั่วโมงก่อน หรือ 4 ชั่วโมงหลังได้ยา bile acid sequestrants

6. วิธีการให้ยา (Administration)

โดยการรับประทาน

7. ข้อห้ามใช้

ในผู้ป่วยที่แพ้ตัวยาสสำคัญ หรือองค์ประกอบอื่นในตำรับของยา ezetimibe

8. ข้อควรระวัง (Warnings/ Precautions)

เมื่อให้ยา ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม statin ควรพิจารณาข้อมูลในเอกสารกำกับยาของยา statin ร่วมด้วย

เอนไซม์ตับ

ในการศึกษาแบบควบคุมโดยการใช้ ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม statin พบว่าผู้ป่วยบางรายมีระดับของเอนไซม์ transaminases เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง (≥ 3 เท่า ของขีดจำกัดบนของค่าปกติ) และเมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่ม statin ควรตรวจการทำงานของตับตั้งแต่เริ่มการรักษาและตามคำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยากลุ่ม statin

ตับทำงานผิดปกติ

ไม่แนะนำให้ใช้ ezetimibe ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติขั้นปานกลางหรือขั้นรุนแรง เนื่องจากยังไม่ทราบถึงผลกระทบอันเกิดจากการได้รับ ezetimibe

ไตบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มี

การทำงานของไตบกพร่อง

ยากลุ่ม fibrate

เนื่องจากยังขาดข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของการให้ยา ezetimibe ร่วมกับยา กลุ่ม fibrate จึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน

ยากลุ่ม cyclosporine

ควรใช้ ezetimibe ด้วยความระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่ม cyclosporine ควรติดตามดูระดับยา cyclosporine

กล้ามเนื้อ

ในการศึกษาทางคลินิกไม่มีการประเมินการเกิด myopathy หรือ rhabdomyolysis จากยา ezetimibe เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (ได้รับยาหลอกหรือยากลุ่ม statin เดี่ยวๆ) แต่ก็เป็นที่น่าทราบดีแล้วว่า myopathy หรือ rhabdomyolysis เป็นอาการที่ไม่พึงประสงค์ของยากลุ่ม statin และยาลดไขมันกลุ่มอื่นๆ หลังการจำหน่ายยา ezetimibe มีรายงานการเกิด myopathy และ rhabdomyolysis โดยไม่คำนึงถึงสาเหตุการเกิดภาวะดังกล่าว ผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดภาวะ rhabdomyolysis ได้รับยากลุ่ม statin มาก่อนแต่อย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิด rhabdomyolysis น้อยมากจากการใช้ยา ezetimibe เดี่ยวๆ และการใช้ร่วมกับยาอื่น

9. อาการไม่พึงประสงค์ (Adverse Reactions)

เมื่อใช้ยาในขนาดวันละ 10 มิลลิกรัม ผู้ป่วยสามารถทนยาได้ดีและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างจากยาหลอก การหยุดยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับระบบต่างๆของร่างกาย ได้แก่

ระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น เจ็บหน้าอก (3%) มีนงง (3%) อ่อนแรง (2%)

ระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ปวดศีรษะ (8%)

ระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง(3%) ท้องเดิน (3-4%)

ระบบกล้ามเนื้อและโครงสร้าง เช่น ปวดข้อ (4%)

ระบบทางเดินหายใจ เช่น โพรงจมูก อักเสบ (4-5%) คออักเสบ (2-3%)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบโดยทั่วไปไม่แตกต่างกันระหว่างการใช้น้ำยาร่วมกับยากลุ่ม statins และการใช้ยากลุ่ม statins เพียงอย่างเดียวแต่การใช้น้ำยาร่วมกันจะพบความผิดปกติของตับ (เอนไซม์ตับมากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ) มากกว่าเมื่อใช้ยากลุ่ม statins เพียงอย่างเดียว (1.3% เทียบกับ 0.4%) สำหรับผลที่มีต่อ creatine phosphokinase (creatine phosphokinase มากกว่าหรือเท่ากับ 10 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ) ในผู้ป่วยที่ใช้ ezetimibe เพียงชนิดเดียวหรือร่วมกับยากลุ่ม statins ใกล้เคียงกับการเพิ่มขึ้นที่พบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกหรือยากลุ่ม statins เพียงชนิดเดียว

10. อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา

(Drug Interactions)

จากการศึกษาพบว่า ezetimibe ไม่ได้เป็นทั้งตัวกระตุ้นและยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 และไม่พบว่า ezetimibe จะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของยาที่ถูกเมตาบอลิซึมโดย cytochrome P450 (1A2, 2D6, 2C8, 2C9 และ 3A4) หรือเอนไซม์ N-acetyltransferase

ezetimibe ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ

ยา dapsone, dextromethophan, digoxin, ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน (ethinyl estradiol และlevonorgestrel), glipizide, tolbutamide, midazolam และwarfarin ระหว่างที่ให้น้ำยาร่วมกันและไม่เกิดอันตรกิริยากับยา cimetidine รวมทั้งไม่มีผลต่อการดูดซึมวิตามินที่ละลายในไขมัน (วิตามิน เอ ดี และอี) และแคโรทีน

cholestyramine (กลุ่ม bile acid sequestrants) ทำให้ปริมาณยา ezetimibe ทั้งหมดในร่างกายลดลง 55% และปริมาณ unconjugated ezetimibeลดลง 80%

11. วิธีเก็บรักษา และความคงตัวของยา

(Storage and Stability)

- เก็บในที่ที่มีอุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส
- อายุของยา (shelf-life) 2 ปี

บรรณานุกรม

1. Gerald K. McEvoy. Cholesterol Absorption Inhibitors: Ezetimibe. AHFS Drug Information 2005:1620-1622
2. Ezetrol® Product Monograph. Schering-Plough.
3. UK medication information service. New Medication Profile[online]. Available from: <http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/Secure/ezetimibe%20final%20RGB.pdf> [accessed date 01/07/51]
4. Charles FL, Lora LA, Morton PG, Leonard LL. Drug information handbook. 15th ed. Lexi-Comp, 2007-2008:677-678.