

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา ezetimibe ขนาด 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัมเมื่อให้ร่วมกับ simvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัม ในด้านการลดระดับไขมันในเลือด, hsCRP และไฟบริโนเจน รวมทั้งประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ให้ถึงเกณฑ์เป้าหมายของผู้ป่วยแต่ละราย ตามแนวทางของ NCEP-ATP III ในบทนี้จึงขอเสนอข้อมูลที่เป็นความรู้พื้นฐานโดยแบ่งเป็น 5 ส่วน ดังนี้ (1) ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (2) Ezetimibe (3) C-reactive protein (4) fibrinogen (5) การศึกษาทางคลินิกเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาขนาด 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม ซึ่งการศึกษาข้อมูลดังกล่าว เพื่อให้เกิดความรู้ที่นำไปสู่ขั้นตอน และวิธีการวิจัยที่เหมาะสมต่อไป

#### 1. ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) เป็นภาวะที่ร่างกายมีระดับไขมันในเลือดต่างไปจากเกณฑ์ปกติ ที่พบบ่อยมี 3 ชนิด คือ ระดับคอเลสเตอรอลโดยรวม (total cholesterol) หรือระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล (low density lipoprotein: LDL cholesterol) ในเลือดสูง ระดับไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) หรือระดับวีแอลดีแอลคอเลสเตอรอล (very low density lipoprotein: VLDL cholesterol) สูง และระดับเอชดีแอลคอเลสเตอรอล (high density lipoprotein: HDL cholesterol) ในเลือดต่ำ หลักฐานทางคลินิกและหลักฐานทางระบาดวิทยาจำนวนมาก แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะไขมันในเลือดผิดปกติกับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease: CHD) โดยพบความสัมพันธ์โดยตรงในทิศทางเดียวกันของระดับคอเลสเตอรอลโดยรวมและแอลดีแอลคอเลสเตอรอล กับการตายและการพิการจากโรคหลอดเลือดหัวใจ[2] การศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าเมื่อระดับคอเลสเตอรอลในเลือดเพิ่มสูงขึ้นร้อยละ 1 หรือระดับเอชดีแอลคอเลสเตอรอลลดลงร้อยละ 1 จะเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจถึงร้อยละ 2 และร้อยละ 2 ถึง 3 ตามลำดับ[2,3,13] นอกจากนี้ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นว่าการลดระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดอุบัติการณ์และอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจได้[13]

## ระบาดวิทยา

ในปี ค.ศ. 2020 คาดว่าประชากรทั่วโลกจะเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 25 ล้านคนต่อปี โดย 19 ล้านคน หรือสัดส่วนร้อยละ 76 ของประชากรทั่วโลกอยู่ในประเทศกำลังพัฒนา ปัจจุบันพบว่าโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุการตายอันดับที่ 1 ของประเทศแถบเอเชีย[50] และจากข้อมูลของประเทศไทยซึ่งเป็นประเทศกำลังพัฒนา อัตราการตายจากโรกระบบไหลเวียนโลหิตต่อประชากร 100,000 คน ในช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2543 ถึง พ.ศ. 2547 เท่ากับ 52.3, 56.2, 52.6, 63.7, 63.3 ตามลำดับ ซึ่งพบว่ามีอัตราเพิ่มสูงขึ้นทุกปีอย่างต่อเนื่อง และข้อมูลปี พ.ศ. 2547 พบว่าโรกระบบไหลเวียนโลหิตเป็นสาเหตุการตายลำดับที่ 4 ของประชากรไทย ซึ่งจำนวนประชากรที่เสียชีวิตมีมากถึง 39,555 คน[6] ส่วนการศึกษาทางระบาดวิทยาของโรคหัวใจและหลอดเลือดในประเทศไทย InterASIA (The International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia)[51] ในปี ค.ศ. 2002 ทำการประเมินความชุกของปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในประชากรไทย พบว่าประชากรไทยมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งในเมือง และในชนบทระดับสูง ผู้ป่วยที่มีคอเลสเตอรอลมากกว่าหรือเท่ากับ 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรมีจำนวนถึง 4.4 ล้านคน และการศึกษาของ ภารดีและคณะ ชาญ และคณะ ชุมพลและคณะ และ อิทธิพรและคณะ[7] พบว่าระดับคอเลสเตอรอลในเลือดของประชากรไทยมีแนวโน้มสูงมากขึ้นในแต่ละปี คือผู้ที่มีระดับคอเลสเตอรอลโดยรวมมากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 35.9 ในปี พ.ศ. 2538 เป็นร้อยละ 60-71 ในปี พ.ศ. 2540 ถึง พ.ศ. 2544 นอกจากนั้นยังมีการศึกษาแบบ meta-analysis ของการศึกษาทางระบาดวิทยาในประเทศไทย[52] คือ Electricity Generating Authority of Thailand (EGAT), Amphur Phol study, Klong-Toey study และ Government saving Banking study พบว่าค่า hazard ratio ของภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง กับการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเท่ากับ 1.29 (0.76-2.17) แสดงว่าระดับคอเลสเตอรอลรวมในเลือดมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

## เมทาบอลิซึมของไลโปโปรตีน[2,53]

คอเลสเตอรอล ที่ร่างกายได้รับมาจาก 2 แหล่ง คือ จากอาหารที่รับประทานเข้าไป ประมาณ 300-700 มก./วัน และเกิดจากคอเลสเตอรอลที่สร้างขึ้นจากตับ ประมาณ 800 มก./วัน คอเลสเตอรอลที่สร้างขึ้นที่ตับส่วนหนึ่งจะเป็นส่วนประกอบของน้ำดีที่ถูกขับลงไปสู่ลำไส้เล็ก ปริมาณของคอเลสเตอรอล ส่วนนี้ในที่สุดจะถูกดูดซึมกลับเข้าสู่กระแสโลหิต และกลับมาที่ตับตาม

เดิม เรียกว่า enterohepatic recirculation คอเลสเตอรอลถูกสร้างขึ้นที่ตับ จากสาร Acetyl-CoA ผ่านกระบวนการที่ใช้เอนไซม์ HMG-CoA reductase สร้างเป็น mevalonate และคอเลสเตอรอล ภายในลำไส้เล็กส่วนต้น คอเลสเตอรอล ที่ได้จากอาหารที่รับประทานเข้าไปร่วมกับที่ร่างกายผลิต จากตับในรูปของน้ำดี จะถูก emulsify ด้วย Bile acid กลายเป็น Micellar cholesterol ซึ่งสามารถ ดูดซึมผ่านเซลล์ เยื่อผนังลำไส้แล้วถูกเปลี่ยนเป็น คอเลสเตอรอล ester เข้าสู่ circulation ในรูป ของ chylomicron นำเอาคอเลสเตอรอลไปส่งที่เซลล์ตับ และเปลี่ยนรูปเป็น chylomicron remnant ในขณะที่เดียวกันตับก็จะสร้าง lipoprotein (VLDL) เพื่อนำคอเลสเตอรอลที่ตับสร้างขึ้นไป สู่น้ำเยื่อต่างๆทั่วร่างกาย โดย VLDL จะถูกย่อยสลายไปเป็น IDL และ LDL ซึ่ง LDL นี้เองที่เป็นตัว การให้เกิด atherosclerosis ในขณะที่เดียวกันร่างกายจะสร้าง HDL ขึ้นจาก extra-hepatic organ นำเอาคอเลสเตอรอลที่เหลือจากน้ำเยื่อต่างๆส่งกลับมาที่ตับเรียกว่า reverse cholesterol transport

### สาเหตุของภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ[2,3]

1. ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติชนิดปฐมภูมิ เกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรม หรือไม่ทราบสาเหตุ
2. ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติชนิดทุติยภูมิ เกิดจากโรค หรือยาบางชนิดที่มีผลต่อกระบวนการ สร้าง และ/หรือ สลายไลโปโปรตีนทำให้ระดับไขมันในเลือดผิดปกติ ดังตารางที่ 1

### ตารางที่ 1 สาเหตุของภาวะไขมันในเลือดสูงชนิดทุติยภูมิ[2,3]

Hypercholesterolemia	
โรค: Hypothyroid	ยา: Progestogens
Obstructive liver disease	Cyclosporine
Nephrotic syndrome	Thiazide
Anorexia nervosa	
Acute intermittent porphyria	
Hypertriglyceride	
โรค: Obesity	ยา: Estrogen
Diabetes mellitus	Isotretinoin
Chronic renal failure	Beta blockers
Lipodystrophy	Glucocorticoids
Alcohol	Thiazides
Ileal bypass surgery	
Stress	

### ตารางที่ 1 สาเหตุของภาวะไขมันในเลือดสูงชนิดทุติยภูมิ[2,3]

HDL-C ต่ำ	
โรค: Malnutrition	ยา: Beta blockers
Obesity	Anabolic steroids
Cigarette smoking	

### ภาวะไขมันในเลือดสูงและการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) [2]

ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งมีความสัมพันธ์กับปัจจัยต่างๆ ได้แก่ พันธุกรรม เชื้อชาติ อายุ เพศ ภาวะเครียด และปัจจัยสำคัญที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งมาก คือ การสูบบุหรี่ ระดับไขมันในเลือด ความดันโลหิตสูง ภาวะ metabolic syndrome และโรคเบาหวาน สำหรับภาวะไขมันในเลือดที่ผิดปกติ พบว่าทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งโดยเริ่มจาก LDL-C ที่สะสมบริเวณผนังหลอดเลือดแดงแทรกตัวเข้าไปใต้ชั้น endothelium และถูกออกซิไดซ์ซึ่งสามารถดึงดูด monocyte จากในเลือดแทรกเข้ามาใต้ชั้น endothelium และเมื่อมาจับกับ LDL-C ที่ถูกออกซิไดซ์แล้วจะกลายเป็นแมคโครฟาจ (macrophage) หรือ foam cell และเมื่อ foam cell เพิ่มจำนวนมากขึ้นก็จะทำให้เกิด fatty streak ขึ้นมา ส่งผลให้เกิดเลือดมาจับตัวรวมกันและปล่อยสาร growth factor ต่างๆซึ่งกระตุ้นให้กล้ามเนื้อเรียบแบ่งตัวและกระตุ้นการสร้าง fibrous connective tissue เกิดเป็น fibrous plaque และถ้าเกิด plaque rupture ก็จะทำให้เกิดการตีบตันของหลอดเลือดซึ่งทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตามมา

### แนวทางการรักษาและเป้าหมายของการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

แนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงที่เป็นที่ยอมรับในระดับสากล คือ แนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงสำหรับผู้ใหญ่โดยแนวทางการรักษาฉบับล่าสุดได้มีการตีพิมพ์เผยแพร่เมื่อเดือนพฤษภาคม พ.ศ.2544[13] ได้กำหนดเกณฑ์ของระดับไขมัน ได้แก่ ระดับคอเลสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ HDL-C และ LDL-C เพื่อตัดสินภาวะระดับไขมันในเลือดผิดปกติ ดังตารางที่ 2 และในปี พ.ศ. 2547 มีรายงานความเห็นเพิ่มเติมเกี่ยวกับ NCEP-ATP III[14] โดยความเห็นชอบของ National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation และ American Heart Association จากการรวบรวม และวิเคราะห์ตามรายงานการศึกษาทางคลินิก ได้แก่ the Heart Protection Study(HPS), the Prospective Study of

Pravastatin in the Elderly at Risk(PROSPER), Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid-Lowering Treatment (ALLHAT-LLT), Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm(ASCOT-LLA) และ the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22(PROVE IT-TIMI 22) trial และจากการศึกษาทางคลินิกที่สำคัญในปัจจุบันเพิ่มเติม คือ การศึกษา REVERSAL[16] และ PROVE-IT[17] พบว่าเมื่อลดระดับ LDL-C ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจลงต่ำกว่าเกณฑ์เป้าหมายคือ 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (79 และ 62 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในการศึกษา REVERSAL และ PROVE-IT ตามลำดับ) สามารถลดการพัฒนาของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและลดอัตราตายจากทุกสาเหตุลงได้มากกว่าการลดระดับ LDL-C ลงเท่ากับเกณฑ์เป้าหมาย ดังนั้น NCEP-ATP III จึงกำหนดทางเลือกของการลดระดับ LDL-C ให้ถึงเป้าหมายที่ระดับ LDL-C น้อยกว่า 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตรสำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมาก ได้แก่ ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มีปัจจัยเสี่ยงหลายอย่างโดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคเบาหวาน และที่ไม่สามารถควบคุมปัจจัยเสี่ยงได้ เช่น การสูบบุหรี่ metabolic syndrome หรือผู้ป่วย acute coronary syndrome ซึ่งเน้นถึงความสำคัญของการลดระดับ LDL-C ลงมาในระดับต่ำมากๆ[14]

NCEP-ATP III กำหนดขั้นตอนในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติโดยขั้นตอนแรกทำการตรวจวัดระดับไขมันในเลือด ได้แก่ คอเลสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ HDL-C และ LDL-C โดยการเจาะเลือดวัดระดับไขมันในเลือดหลังการงดอาหาร และน้ำเปล่าก่อนตรวจอย่างน้อย 12 ชั่วโมง ซึ่งการตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจตรวจวัดไขมันในเลือดเพียง 3 ชนิด คือ คอเลสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ และ HDL-C แล้วนำมาคำนวณหาระดับ LDL-C จากสูตรของ Friedwald คือ  $LDL-C = TC - TG/5 - HDL-C$  โดยระดับไตรกลีเซอไรด์ต้องน้อยกว่า 400 มก./ดล. จึงจะสามารถใช้สูตรนี้คำนวณได้ หรือปัจจุบันมีการวัดระดับ LDL-C ในเลือดโดยตรง (Direct LDL-C) ซึ่งผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องงดอาหาร และน้ำเปล่า ถ้าผู้ป่วยเจาะเลือดโดยไม่ไดงดอาหารมาก่อนจะมีเพียงค่า TC, Direct LDL-C และ HDL-C ที่สามารถใช้ได้[2,14] ซึ่งการจัดระดับไขมันว่าเหมาะสมตามเกณฑ์ของ NCEP-ATP III หรือไม่ แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 เกณฑ์ตัดสินภาวะไขมันในเลือดผิดปกติตาม NCEP-ATP III [13,14]

ระดับไขมันในเลือด	ความหมายทางคลินิก
LDL-Cholesterol	
<100 mg/dl	Optimal
100-129 mg/dl	Near optimal or above optimal
130-159 mg/dl	Borderline high
160-189 mg/dl	High
≥ 190 mg/dl	Very high
Total Cholesterol	
<200 mg/dl	desirable
200-239 mg/dl	Borderline high
≥240 mg/dl	High
HDL-Cholesterol	
< 40 mg/dl	Low
≥ 60 mg/dl	High
Triglycerides	
<150 mg/dl	Normal
150-199 mg/dl	Borderline high
200-499 mg/dl	High
≥500 mg/dl	Very high

HDL= high-density lipoprotein; LDL= low-density lipoprotein

เมื่อผู้ป่วยมีระดับไขมันที่ไม่เป็นไปตามเกณฑ์ จึงประเมินว่าผู้ป่วยมีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือมีความเสี่ยงเทียบเท่ากับโรคหลอดเลือดหัวใจหรือไม่ และประเมินปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยแต่ละราย ดังแสดงในตารางที่ 3 รวมทั้งคำนวณโอกาสการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปีโดยใช้ Framingham risk scores และจัดแบ่งผู้ป่วยตามระดับความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเป็น 3 กลุ่ม ซึ่งมีผลต่อการกำหนดระดับ LDL-C เป้าหมาย และสำหรับผู้ป่วยที่มีระดับ TG สูง (มากกว่า 200 มก./ดล.) NCEP-ATP III ได้กำหนดเป้าหมายรองคือ non-HDL-C ซึ่งมีค่าเท่ากับระดับ VLDL บวกกับ LDL-C โดยตั้งเป้าหมายของ non-HDL-C ไว้สูงกว่าเป้าหมายของระดับ LDL-C 30 มก./ดล. ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตามเกณฑ์ของ NCEP-ATP III [13]

<p>ปัจจัยเสี่ยงเชิงบวก (Positive Risk Factors)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ อายุ (เพศชาย <math>\geq 45</math> ปี, เพศหญิง <math>\geq 55</math> ปี)</li> <li>▪ ความดันโลหิตสูง (ความดันโลหิต <math>\geq 140/90</math> มิลลิเมตรปรอท)</li> <li>▪ ปัจจุบันสูบบุหรี่</li> <li>▪ ประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด และเสียชีวิตด้วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายในญาติสายตรงที่เป็นผู้ชายก่อนอายุ 55 ปี หรือในญาติสายตรงที่เป็นผู้หญิงก่อนอายุ 45 ปี</li> <li>▪ ระดับ HDL-C น้อยกว่า 40 มก./ดล.</li> </ul>
<p>ปัจจัยเสี่ยงเชิงลบ (Negative Risk Factors)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ระดับ HDL-C มากกว่า 60 มก./ดล.</li> </ul>

ตารางที่ 4 ระดับ LDL-C เป้าหมาย ระดับ LDL-C ที่เริ่มต้นให้การรักษาโดยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมดำเนินชีวิต ระดับ LDL-C ที่พิจารณาให้การรักษาด้วยยา และระดับ Non-HDL-C เป้าหมาย (มก./ดล.) [13,14]

ระดับความเสี่ยง	LDL-C เป้าหมาย (มก./ดล.)	ระดับ LDL-C ที่เริ่มต้นให้การรักษาโดย TLC (มก./ดล.)	ระดับ LDL-C ที่พิจารณาให้การรักษาด้วยยา (มก./ดล.)	Non-HDL-C เป้าหมาย (มก./ดล.)
โรคหลอดเลือดหัวใจ หรือ มีความเสี่ยงเทียบเท่า	< 100 (< 70 optional)	$\geq 100$	$\geq 100$	< 130
มีปัจจัยเสี่ยง 2 ข้อขึ้นไป	< 130 (<100 optional)	$\geq 130$	$\geq 130$ (100-129 optional)	< 160
- 10-year CHD risk for CHD: 10-20%	< 130	$\geq 130$	$\geq 160$	
- 10-year CHD risk for CHD: < 10%	< 130	$\geq 130$	$\geq 160$	
มีปัจจัยเสี่ยง 0-1 ข้อ	< 160	$\geq 160$	$\geq 190$ (160-189: LDL-lowering drug optional)	< 190

CHD = coronary heart disease; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; Non-HDL-C = Non-high-density lipoprotein cholesterol; TLC = therapeutic lifestyle change

### การจัดแบ่งผู้ป่วยตามความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

1. กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือโรคที่มีความเสี่ยงเทียบเท่ากับโรคหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่
  - โรคเบาหวาน
  - โรคหลอดเลือดแดงที่ท้องโป่ง (Abdominal aortic aneurysm)
  - โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (Peripheral arterial disease)
  - Symptomatic carotid artery disease
  - ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตั้งแต่ 2 ปัจจัยขึ้นไป และมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปีมากกว่าร้อยละ 20 จากการประเมิน Framingham risk scores

สำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ ระดับ LDL-C เป้าหมาย คือ ต่ำกว่า 100 มก./ดล. อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมาก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจ และไม่สามารถควบคุมปัจจัยเสี่ยงได้ ผู้ป่วยที่มีภาวะ metabolic syndrome หรือผู้ป่วยที่มีอาการโรคหลอดเลือดหัวใจชนิดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) NCEP-ATP III ได้กำหนดระดับ LDL-C เป้าหมายต่ำกว่า 70 มก./ดล.
2. กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลาง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตั้งแต่ 2 ปัจจัยขึ้นไป และมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี น้อยกว่าร้อยละ 20 โดยประเมินจาก Framingham risk scores ระดับ LDL-C เป้าหมาย คือ ต่ำกว่า 130 มก./ดล. อย่างไรก็ตาม สำหรับผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปีร้อยละ 10-20 NCEP-ATP III แนะนำว่าควรลดระดับ LDL-C ให้ได้ต่ำกว่า 100 มก./ดล.
3. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ 0-1 ปัจจัย และมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี น้อยกว่าร้อยละ 10 โดยประเมินจาก Framingham risk scores ระดับ LDL-C เป้าหมาย คือ ต่ำกว่า 160 มก./ดล.

นอกเหนือจากเป้าหมายหลักในการรักษา คือ ลดระดับ LDL-C ให้ได้ตามเป้าหมายตามระดับความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจแล้ว NCEP-ATPIII ยังแนะนำให้จัดการกับปัจจัยเสี่ยงของไขมันชนิดอื่นๆต่อไป คือ ระดับไตรกลีเซอไรด์ HDL-C และภาวะ metabolic syndrome



## ภาวะ metabolic syndrome

ภาวะ metabolic syndrome, insulin resistance syndrome, syndrome X หรือ dysmetabolic syndrome เป็นกลุ่มอาการซึ่งพบลักษณะเฉพาะของความผิดปกติของไขมันในเลือด ได้แก่ ระดับ TG ในเลือดสูง, ระดับ HDL-C ในเลือดต่ำ โดยระดับ TC หรือ LDL-C อาจปกติหรือสูง แต่มีการเพิ่มขึ้นของ small dense LDL และลักษณะทางคลินิกอื่นๆ เช่น ลักษณะอ้วนลงพุง (abdominal obesity), ความดันโลหิตสูง, ภาวะดื้อต่ออินซูลินโดยระดับน้ำตาลในเลือดปกติหรือสูง รวมทั้งการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ การอักเสบและการสลายของไฟบรินผิดปกติ เนื่องจากคนที่มีภาวะ metabolic syndrome มีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน, โรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น และเพิ่มอัตราตายจากโรคหลอดเลือดและหัวใจ จึงมีความจำเป็นในการวินิจฉัยและรักษา metabolic syndrome อย่างจริงจัง [13,14,54,55] ซึ่งปัจจุบันถือเป็นกลุ่มเป้าหมายของการรักษารองจากกลุ่มที่มีระดับ LDL-C ในเลือดสูงเพียงอย่างเดียว การวินิจฉัยภาวะ metabolic syndrome ตามเกณฑ์ของ NCEP-ATP III ต้องมีอาการ 3 ใน 5 อย่างของเกณฑ์ตัดสินภาวะ metabolic syndrome ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 เกณฑ์ในการตัดสินภาวะ metabolic syndrome [13,56]

ปัจจัยเสี่ยง	เกณฑ์ตัดสิน
Abdominal Obesity	Waist Circumference
▪ Men	>90 cm (>36 inch)
▪ Women	>80 cm (>32 inch)
Triglycerides	≥ 150 mg/dL
HDL cholesterol	
▪ Men	< 40 mg/dL
▪ Women	< 50 mg/dL
Blood pressure	≥130/85 mmHg หรือได้รับยาลดความดันโลหิตสูง
Fasting glucose	≥ 100 mg/dL หรือได้รับยาลดน้ำตาลในเลือด

การบริหารบาททางเภสัชกรรมในการดูแลผู้ป่วยภาวะไขมันในเลือดสูง[57] แบ่งเป็น 6 ขั้นตอน ดังนี้

1. ประเมินระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วย และหาสาเหตุของภาวะไขมันในเลือดผิดปกติว่าเป็นชนิดปฐมภูมิ หรือทุติยภูมิ
2. จัดระดับความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วย เพื่อควบคุมภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ
3. กำหนดเป้าหมายและแนวทางการรักษา
4. แนะนำให้ผู้ป่วยปรับเปลี่ยนพฤติกรรมดำเนินชีวิต
5. เริ่มให้ยาแก่ผู้ป่วยโดยเลือกชนิด และขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วย
6. พิจารณาและรักษาปัจจัยอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับไขมันในเลือดสูง เช่น ภาวะ metabolic syndrome, TG สูง, HDL-C ต่ำ และเฝ้าระวัง และติดตามอย่างใกล้ชิด

การรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ มี 2 วิธี

1. การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมดำเนินชีวิต (Therapeutic lifestyle change) ควรนำมาใช้เป็นอันดับแรกในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ และผู้ป่วยที่รักษาโดยวิธี TLC ควรประเมินผลในระยะแรกทุก 6 สัปดาห์ จำนวน 2 ครั้ง หรือ 12 สัปดาห์แรก หากไม่ได้ผลจึงแนะนำให้ใช้ยาลดไขมันในเลือดร่วมด้วย ซึ่ง NCEP-ATP III มีข้อแนะนำในการปฏิบัติตัว ดังนี้

- 1.1. การควบคุมอาหาร ลดการรับประทานอาหารที่มีไขมันอิ่มตัวให้เหลือน้อยกว่าร้อยละ 7 ของแคลอรีรวมต่อวัน และมีคอเลสเตอรอลน้อยกว่าวันละ 200 มิลลิกรัม
- 1.2. รับประทาน stanol /sterols จากพืช วันละ 2 กรัม และเพิ่มอาหารที่มีกากใยที่ละลายน้ำได้วันละ 10-25 กรัม
- 1.3. การลดน้ำหนัก ในผู้ป่วยที่อ้วน หรือมีน้ำหนักเกินมาตรฐานพบว่านอกจากลด LDL-C ได้แล้ว ยังลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคอื่นๆ ด้วย เช่น โรคเบาหวาน
- 1.4. การออกกำลังกาย

## 2. การรักษาดัวยาลดไขมันในเลือด (Drug Therapy)

ปัจจุบันมียาลดไขมันในเลือดที่มีใช้กันอยู่ 5 กลุ่ม คือ

1. HMG CoA reductase inhibitors (statins) - lovastatin<sup>®</sup>, pravastatin<sup>®</sup>, simvastatin<sup>®</sup>, fluvastatin<sup>®</sup>, atorvastatin<sup>®</sup>, rosuvastatin<sup>®</sup>
2. Bile acid sequestrants หรือ resins - cholestyramine<sup>®</sup>, colestipol<sup>®</sup>, colesvelam<sup>®</sup>
3. Nicotinic acid derivatives - crystalline, timed-release preparations, niaspan<sup>®</sup>
4. Fibric acid derivatives (fibrates) - gemfibrozil<sup>®</sup>, fenofibrate<sup>®</sup>, clofibrate<sup>®</sup>
5. Cholesterol absorption inhibitors - ezetimibe

โดยประสิทธิผลและผลข้างเคียงของยาแต่ละชนิด แสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาลดไขมันในเลือดชนิดต่างๆ [2,3]

ยาลดไขมันในเลือด	ประสิทธิผลในการลดระดับไขมัน			ผลข้างเคียง
	LDL-C	HDL-C	TG	
HMG CoA reductase inhibitors (Statins)	- 20-60 %	+ 5-15 %	- 40-45 %	Myopathy; increased liver enzymes
Bile acid sequestrants	- 15-30 %	± 3 %	+ 3-10 %	Gastrointestinal distress; constipation; decreased absorption of other drugs
Nicotinic acid derivatives	- 15-30 %	+ 20-35 %	- 30-60 %	Flushing; hyperglycemia; hyperuricemia (or gout); upper gastrointestinal distress; hepatotoxicity
Fibric acid derivatives (fibrates)	± 10-25 %	+ 10-30%	- 30-60 %	Dyspepsia; gallstones; myopathy; unexplained non-CHD deaths in WHO study
Ezetimibe	- 18-22 %	+ 0-2 %	- 0-5 %	Diarrhea, headache, chest pain

ปัจจุบันจากหลายการศึกษา พบว่าการลดระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลโดยใช้ยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors สามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้ทั้งแบบทุติยภูมิ (secondary prevention) คือ การป้องกันการเกิดโรคอีกครั้งในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ และแบบปฐมภูมิ คือ การป้องกันไม่ให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยสามารถลดอัตราการพิการและอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจได้ประมาณร้อยละ 24-37[2]

จากการศึกษา Treating to New Targets (TNT)[58] ซึ่งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบการเกิด major coronary event, nonfatal MI, การเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ รวมทั้งการลด stroke ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับ atorvastatin วันละ 80 มิลลิกรัม และ atorvastatin 10 มิลลิกรัม พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ atorvastatin วันละ 80 มิลลิกรัม สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ atorvastatin 10 มิลลิกรัมร้อยละ 22 และการศึกษา A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden (ASTEROID)[59] ที่ศึกษาการใช้ยาในกลุ่ม statins ขนาดสูง คือ rosuvastatin 40 มิลลิกรัมในการลดการพัฒนาของภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง โดยการติดตามวัดผล Intravascular Ultrasound (IVUS) ซึ่งพบว่าลดระดับ LDL-C เฉลี่ย 60.8 มก./ดล. และสามารถลดการพัฒนาของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้ จึงเน้นย้ำให้เห็นถึงประโยชน์ของการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงโดยการลดระดับ LDL-C ลงให้ต่ำมากๆในการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจชนิดทุติยภูมิ

นอกจากนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนต่อยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors นี้ได้ ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ อาการไม่สบายท้อง ปวดกล้ามเนื้อ ผื่นขึ้น และระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) รวมทั้ง creatinine kinase(CK) เพิ่มขึ้นชั่วคราว เป็นเหตุให้การให้ยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ไม่เพิ่มอัตราการตายจากสาเหตุที่ไม่ใช่โรคหลอดเลือดหัวใจ (non-CHD mortality) ส่งผลให้สามารถลดอัตราการตายจากทุกสาเหตุ (all cause mortality) ลงได้[2,21] จากข้อมูลการศึกษาดังกล่าว ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ซึ่งมีคุณสมบัติดังแสดงในตารางที่ 7 จึงเป็นทางเลือกอันดับแรกในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง

ตารางที่ 7 คุณสมบัติของยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors [3,60]

Drug	Lovastatin (Mevacor <sup>®</sup> )	Pravastatin (Pravachol <sup>®</sup> )	Simvastatin (Zocor <sup>®</sup> )	Fluvastatin (Lescol <sup>®</sup> )	Atorvastatin (Lipitor <sup>®</sup> )	Rosuvastatin (Crestor <sup>®</sup> )
Potency: Average decrease in LDL-C	20 mg: 29% 40 mg: 31% 80 mg: 40-48%	10 mg: 19% 20 mg: 24% 40 mg: 34% 80 mg: 40%	10 mg: 28% 20 mg: 35% 40 mg: 40% 80 mg: 48%	20 mg: 17% 40 mg: 23% 80 mg: 33%	10 mg: 38% 20 mg: 46% 40 mg: 51% 80 mg: 54%	5 mg: 43% 10 mg: 50% 20 mg: 53% 40 mg: 62%
Bioavailability	<5	17	<5	24	14	20
Half-life (hr)	2-4	2-3	1-3	0.5-3.0	13-30	19
Metabolism	CYP 3A4	Sulfation	CYP 3A4	CYP 2C9	CYP 3A4	CYP 2C9, 2C19
Lipophilicity	Lipophilic	Hydrophilic	Lipophilic	Hydrophilic	Lipophilic	Hydrophilic
Protein binding (%)	>95	43-55	94-98	>99	80-90	
Administration time	With the evening meal	Anytime of the day	In the evening	In the evening	Anytime of the day	Anytime of the day
Food interactions	Take with dinner	Take without regard to meals	Take without regard to meals	Take without regard to meals	Take without regard to meals	Take without regard to meals

ตารางที่ 7 คุณสมบัติของยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors[3,60] (ต่อ)

Drug	Lovastatin (Mevacor <sup>®</sup> )	Pravastatin (Pravachol <sup>®</sup> )	Simvastatin (Zocor <sup>®</sup> )	Fluvastatin (Lescol <sup>®</sup> )	Atorvastatin (Lipitor <sup>®</sup> )	Rosuvastatin (Crestor <sup>®</sup> )
Liver function monitoring	ตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มใช้ยาแล้วตรวจซ้ำหลังเริ่มใช้ยา หรือเพิ่มขนาดยา หลังจากนั้นตรวจซ้ำทุก 6 เดือน	ตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มใช้ยาแล้วตรวจซ้ำก่อนและหลังปรับขนาดยา หรือเมื่อมีอาการทางคลินิก	ตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มใช้ยา ผู้ป่วยที่เพิ่มขนาดยาเป็น 80 มก. ควรตรวจก่อนและหลังใช้ยาครบ 3 เดือน และตรวจซ้ำทุก 6 เดือน	ตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มใช้ยาแล้วตรวจซ้ำหลังเริ่มใช้ยา หรือเมื่อเพิ่มขนาดยาครบ 12 สัปดาห์	ตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มใช้ยาแล้วตรวจซ้ำหลังเริ่มใช้ยา หรือเมื่อเพิ่มขนาดยาครบ 12 สัปดาห์ หลังจากนั้นตรวจซ้ำทุก 6 เดือน	ตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มใช้ยาแล้วตรวจซ้ำหลังเริ่มใช้ยา หรือเมื่อเพิ่มขนาดยา หลังจากนั้นตรวจซ้ำทุก 6 เดือน
Renal function	ใช้ยาขนาดต่ำในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง (CrCl<30 mL/min)	ใช้ยาขนาดต่ำในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง ลดขนาดเริ่มต้นของยาเป็น 10 มก.วันละครั้ง)	ใช้ยาขนาดต่ำในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง ลดขนาดเริ่มต้นของยาเป็น 5 มก.วันละครั้ง)	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ไม่ควรใช้ขนาดยามากกว่า 40 มก. ในผู้ป่วยไตบกพร่องขั้นรุนแรง	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา	ใช้ยาขนาดต่ำในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง (CrCl<30 mL/min)

แม้ว่าปัจจุบันแนวทางในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง เน้นการลดระดับ LDL-C ให้ต่ำลงมากๆ แต่จากการศึกษาหลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจำนวนมากที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติไม่สามารถควบคุมระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลของตนเองให้ได้ตามเป้าหมายของ NCEP-ATP III<sup>(4,9,11)</sup> ผลการศึกษา Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP) [8] , EUROSPIRE II[9] และ ImPACT[10] พบว่าผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายมีจำนวนเพียงร้อยละ 38-62.5 โดยข้อมูลสอดคล้องทางเดียวกันทั้งในประเทศสหรัฐอเมริกา และประเทศทางยุโรป รวมทั้งสอดคล้องกับข้อมูลจากการศึกษาในประเทศไทย คือ ผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายมีจำนวนเพียงร้อยละ 32.6-47.7[11,12]

ทางเลือกในการรักษาเพื่อลดระดับ LDL-C ให้เพิ่มมากขึ้น คือ การเพิ่มขนาดยาของยา กลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors, การใช้ยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ที่มีความแรงเพิ่มมากขึ้น เช่น rosuvastatin หรือการให้ยาลดไขมันในเลือดร่วมกัน (combination therapy) ซึ่งการเพิ่มขนาดยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors เป็น 2 เท่า จะลดระดับ LDL-C ได้เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 6 เท่านั้น แต่อุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียง เช่น ตับอักเสบ และกล้ามเนื้ออักเสบเพิ่มขึ้น ส่วนยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitor ที่มีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ได้เพิ่มขึ้น คือ rosuvastatin สามารถลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 43-62 แต่การใช้ยาควรติดตามอย่างใกล้ชิดเนื่องจากพบอุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียงต่างๆ เช่น ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ และอาการข้างเคียงที่อันตราย คือ rhabdomyolysis ได้เหมือนกับยาตัวอื่นๆ ในกลุ่ม HMG-Co A reductase inhibitors[61] ส่วนการใช้ยาหลายชนิดร่วมกันมักใช้ยากกลุ่ม HMG-Co A reductase inhibitors ร่วมกับยากกลุ่ม fibrate หรือ niacin ซึ่งมีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ร้อยละ 35-42 และร้อยละ 25-57 ตามลำดับแต่ผู้ป่วยอาจมีความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียง เช่น ตับอักเสบ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ rhabdomyolysis หรือไตวายเพิ่มขึ้น[19-21]

#### การรักษาแบบให้ยาลดไขมันในเลือดร่วมกัน (Combination therapy)[62]

จากเกณฑ์การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง NCEP-ATP III ได้เน้นถึงประโยชน์ของการลดระดับ LDL-C ให้ต่ำลงมากๆจากระดับไขมันพื้นฐานของผู้ป่วย การลดระดับ LDL-C แบบ intensive therapy การให้ยาลดไขมันในเลือดร่วมกัน (combination therapy) เพื่อเสริมการลดระดับ LDL-C ให้เพิ่มมากขึ้นโดยใช้ยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 8

การใช้ยา nicotinic acid ผู้ป่วยมักมีอาการหน้าแดง (flushing), ปวดศีรษะ ส่วนการใช้ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างคอเลสเตอรอล และการเพิ่มการทำงานของ LDL receptor ที่ตับ ร่วมกับยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ภายในลำไส้ จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย สำหรับการใช้อยากลุ่ม Bile acid sequestrants ผู้ป่วยมักเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากยาขึ้น คือ ท้องอืด คลื่นไส้ อาเจียน และ ทำให้ผู้ป่วยส่วนมากไม่สามารถทนต่อยา ได้ การใช้ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ร่วมกับ ezetimibe ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์ลดไขมันในเลือด โดยการจับกับสารโปรตีน Niemann-Pick Cell1Like1 (NPC1L1) ที่บริเวณผนังลำไส้เล็กในส่วนของ brush border ส่งผลยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอลอย่างเฉพาะเจาะจง และสามารถใช้ร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ได้อย่างปลอดภัย เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของยาไม่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ cytochrome P450 จึงเป็นทางเลือกที่เหมาะสมทั้งในด้านประสิทธิผล และความปลอดภัย

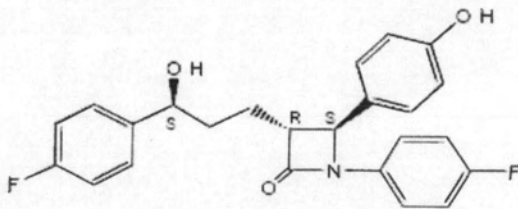
#### ตารางที่ 8 การให้ยาลดไขมันในเลือดร่วมกันเพื่อเสริมการลดระดับ LDL-C[2,62]

การให้ยาลดไขมันในเลือดร่วมกัน	ระดับ LDL-C ที่ลดลง
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Statins + Bile acid sequestrants</li> </ul>	45% - 55%
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Statins + ezetimibe</li> </ul>	46% - 61%
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Statins + niacin</li> </ul>	38% - 47%
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bile acid sequestrants or ezetimibe + niacin</li> </ul>	32% - 43%
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bile acid sequestrants + ezetimibe</li> </ul>	19.3%

#### 2. อีเซทิไมบ์ (Ezetimibe)

อีเซทิไมบ์มีชื่อทางเคมี คือ (1-(4-fluorophenyl)-3(R)-[3-(4-fluorophenyl)-3(S)-hydroxypropyl-4(S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone) โดยมีโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในรูปที่ 1 น้ำหนักโมเลกุล คือ 409.4 โดยอีเซทิไมบ์มีลักษณะเป็นผงผลึกสีขาว ละลายได้ดีในเอทานอล เมทานอล และอะซิโตน และไม่ละลายในน้ำ จุดหลอมเหลวประมาณ 163 องศาเซลเซียส และมีความคงตัวที่อุณหภูมิห้อง





รูปที่ 1: โครงสร้างทางเคมีของยา ezetimibe[63]

#### คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์[63,64]

ezetimibe มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างจากยาที่ลดระดับคอเลสเตอรอลกลุ่มอื่นๆ เช่น ยากลุ่มstatin ยากลุ่ม bile acid sequestrants(resins) ยากลุ่มอนุพันธ์ของ fibric acid และ sterolsจากพืช โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งอย่างเฉพาะเจาะจงต่อการดูดซึมของคอเลสเตอรอลและสเตอรอลจากพืชที่ลำไส้ ezetimibe จะไปอยู่ที่บริเวณผนังลำไส้เล็กส่วน brush border ยับยั้งการดูดซึมของคอเลสเตอรอล ซึ่งนำไปสู่การลดลงของการส่งผ่านคอเลสเตอรอลจากลำไส้ไปสู่ตับ ดังนั้นจึงมีผลให้การเก็บสะสมของคอเลสเตอรอลที่ตับลดลงและการกำจัดคอเลสเตอรอลจากเลือดเพิ่มขึ้น ezetimibe ไม่เพิ่มการขับถ่ายกรดน้ำดี และไม่ยับยั้งการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลในตับ

ในการศึกษาเป็นระยะเวลานาน 2 สัปดาห์กับผู้ป่วยที่เป็น hypercholesterolemia จำนวน 18 ราย ezetimibe สามารถยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอลที่ลำไส้ได้ประมาณร้อยละ 54 เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยการยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอลที่ลำไส้ ezetimibe ลดการส่งผ่านคอเลสเตอรอลไปสู่ตับ ยากลุ่มstatin ลดการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลที่ตับ ดังนั้นกลไกที่แตกต่างกันนี้จะช่วยเสริมฤทธิ์ลดคอเลสเตอรอลเมื่อใช้ยาพร้อมกันเมื่อให้ ezetimibe ร่วมกับยากลุ่มstatin สามารถลดระดับ TC, LDL-C, อะโปไลโปโปรตีน บี (Apo B) ในผู้ป่วยที่เป็น hypercholesterolemia มากกว่าเมื่อใช้ยาชนิดใดเพียงชนิดเดียวเท่านั้น ซึ่งการศึกษาทางคลินิกพบว่า การเพิ่มขึ้นของระดับ TC, LDL-C และ Apo B ซึ่งเป็นโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบหลักของ LDL-C เป็นปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิด atherosclerosis รวมถึงการลดลงของระดับ HDL-C

### คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์[63,64]

ezetimibe ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารอย่างรวดเร็วและถูกเปลี่ยนแปลงโดยปฏิกิริยาไกลโคโรนิเดชันไปเป็น ezetimibe-glucuronide ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ezetimibe และ ezetimibe-glucuronide เป็นสารประกอบหลักที่ตรวจพบในพลาสมาซึ่งมีประมาณ 10-20% และ 80-90% ของปริมาณยาทั้งหมดในพลาสมาตามลำดับ การให้ยาพร้อมอาหาร (อาหารไขมันสูงหรือไม่มีไขมัน) ไม่มีผลต่อค่า oral bioavailability สามารถให้พร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้ สามารถรับประทานยาช่วงเวลาใดก็ได้ เนื่องจากการรับประทานยาในช่วงเช้าหรือเย็นไม่มีผลต่อประสิทธิผลของยา อีเซทิไมบ์ถูกเมทาบอลไลท์ที่ล่าช้าเล็กน้อยและดับโดยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส ezetimibe และ ezetimibe-glucuronide ถูกกำจัดออกจากพลาสมาอย่างช้าๆ เนื่องจากเกิด enterohepatic recirculation โดยมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์อื่นๆดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ezetimibe

พารามิเตอร์	ข้อมูล
Bioavailability	ไม่สามารถประเมินได้ (เนื่องจากไม่ละลายในตัวทำละลายที่เหมาะสมสำหรับการฉีด)
Elimination half life	22 ชั่วโมง
T <sub>max</sub>	4-12 ชั่วโมง (ezetimibe) 1-2 ชั่วโมง (ezetimibe-glucuronide)
C <sub>max</sub>	3.4-5.5 ng/mL (ezetimibe), 45-71 ng/mL (ezetimibe-glucuronide)
Protein binding	> 90%
Excretion	
- Fece	90%
- Urine	10%

T<sub>max</sub> = time to peak plasma concentration; C<sub>max</sub> = peak plasma concentration

### ข้อบ่งชี้ของยา ezetimibe[63,64]

1. ใช้ในการรักษาผู้ป่วย Primary Hypercholesterolemia (heterozygous familial และ non-familial) hypercholesterolemia โดยใช้ ezetimibe เดี่ยวๆ หรือการใช้ ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ร่วมกับการควบคุมอาหารเพื่อลดระดับคอเลสเตอรอลรวม, LDL-C และ อะโปไลโปโปรตีน บี (Apo B)
2. ใช้ในการรักษาผู้ป่วย Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH)
3. ใช้ในการรักษาผู้ป่วย Homozygous sitosterolemia โดยใช้ร่วมกับการควบคุมอาหารเพื่อลดระดับ sitosterol และ campesterol

### ขนาดและวิธีการบริหารยา

ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ คือ 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้งต่อวัน โดยใช้เพียงชนิดเดียวหรือร่วมกับยา กลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors สามารถใช้ในเวลาใดก็ได้ รับประทานพร้อมอาหารหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้

### การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ[64]

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ ถึงแม้ว่าระดับยาในเลือดจะสูงกว่าในคนหนุ่มสาว 2 เท่าก็ตาม รวมทั้งผู้ป่วยที่ตับทำงานผิดปกติอย่างอ่อน (Child Pugh score 5-6) และผู้ป่วยที่ไตทำงานผิดปกติ โดยไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในเด็กอายุน้อยกว่า 10 ปี และผู้ป่วยที่ตับทำงานผิดปกติขั้นปานกลาง (Child Pugh score 7-9) หรือขั้นรุนแรง (Child Pugh score >9) เพราะยังไม่มีข้อมูลการศึกษาทางด้านคลินิก

### อันตรกิริยาระหว่างยา[64]

ezetimibe ไม่เหนี่ยวนำเอนไซม์ cytochrome P450 และเอนไซม์ N-acetyltransferase จึงไม่พบการเกิดอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิกระหว่าง ezetimibe กับยาที่ถูกเมทาบอลิซึมโดย cytochrome P450 1A2, 2O6, 2C8, 2C9 และ 3A4 จากผลการศึกษาทางคลินิก พบว่าอีเซทิไมบ์ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ dapsone, dextromethorphan, digoxin, ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน (ethinyl estradiol และ levonorgestrel), glipizide, tolbutamide, midazolam หรือ warfarin และยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ได้แก่

atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin และ rosuvastatin ระหว่างที่ให้ ยาร่วมกัน ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 อันตรกิริยาระหว่างยา ezetimibe กับยาอื่นๆ[63]

ยาที่ใช้ร่วม	ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยา ezetimibe
ยาลดกรด	อัตราการดูดซึมลดลงแต่ไม่กระทบต่อค่า bioavailability และ อัตราการดูดซึมที่ลดลงไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก
cholestyramine	ค่าเฉลี่ยของพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ของ ezetimibe รวมลดลง ประมาณ 55%
ยากลุ่ม cyclosporine	ในผู้ป่วยหลังจากได้รับการเปลี่ยนไต และ CrCl มากกว่า 50 มล./นาที่ พบว่าค่าเฉลี่ยของพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ของ ezetimibe รวมเพิ่มขึ้น 3.4 เท่า และผู้ป่วยที่มีการทำงานของไต บกพร่องขั้นรุนแรง และได้รับการเปลี่ยนไต พบ AUC ของ ezetimibe รวมเพิ่มขึ้น 12 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม
fenofibrate หรือ gemfibrozil	ความเข้มข้นรวมของ ezetimibe เพิ่มขึ้นประมาณ 1.5-1.7 เท่า ตามลำดับ อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นนี้ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก

### ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้

การใช้ยาร่วมกับยากลุ่ม bile acid sequestrants ควรรับประทานยา ezetimibe อย่างน้อย 2 ชั่วโมงก่อนหรือ 4 ชั่วโมงหลังจากการใช้ยากลุ่ม bile acid sequestrants

การใช้ยาร่วมกับยากลุ่ม fibrates ยังไม่มีการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา ezetimibe เมื่อให้ร่วมกับยากลุ่ม fibrates ปัจจุบันในตำรับยา ezetimibe ที่ได้รับการขึ้นทะเบียน แล้วจึงไม่แนะนำให้ใช้ ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม fibrates

## การใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกในสตรีมีครรภ์ที่ได้รับ ezetimibe แต่มีการทดลองในสัตว์ทดลอง คือ เมื่อให้ ezetimibe เพียงชนิดเดียวในสัตว์ทดลอง พบว่าไม่มีข้อบ่งชี้ถึงอันตรายทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อการตั้งครรภ์ การพัฒนาของตัวอ่อน/ทารกในครรภ์ การคลอดลูกหรือการพัฒนาหลังการเกิด

## การศึกษาทางคลินิก

Ezetimibe เป็นยาลดไขมันในเลือดในกลุ่ม cholesterol absorption inhibitors ตัวแรกที่มีประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C โดยสามารถใช้เป็นยาเดี่ยว และสามารถใช้ร่วมกับยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors เพื่อเพิ่มประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C

- การใช้ ezetimibe เป็นยาเดี่ยว (monotherapy)

ในการศึกษาของ Dujovne และคณะ[65] ในปี ค.ศ.2002 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ double-blind, randomized controlled trial เปรียบเทียบ ezetimibe 10 มก. วันละครั้ง เทียบกับ ยาลดไขมันผู้ป่วย primary hypercholesterolemia จำนวน 892 คน ที่มีระดับ LDL-C ในเลือด 130-250 มก./ดล. และระดับ TG  $\leq$  350 มก./ดล. ระยะเวลา 12 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ ezetimibe สามารถลดระดับ LDL-C (-16.9% vs +0.4%) TC (-12.5% vs -0.8%) TG (-5.7% vs +5.7%) และ Apo-B (-15.5% vs -1.4%) และเพิ่มระดับ HDL-C (+1.3% vs -1.6%) มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.01$ ) และการศึกษาของ Knopp และคณะ ซึ่งมีรูปแบบการศึกษาเช่นการศึกษาของ Dujovne และคณะ[66] ในผู้ป่วย primary hypercholesterolemia จำนวน 826 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe สามารถลดระดับ LDL-C, TC, Apo-B และเพิ่มระดับ HDL-C ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผลต่อระดับ TG ให้ผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

จากการศึกษาทั้ง 2 การศึกษาพบว่า การให้ ezetimibe สามารถลดระดับ LDL-C ได้สูงสุดภายในเวลา 2 สัปดาห์ และให้ผลคงอยู่ตลอดระยะเวลาการศึกษา และการลดระดับ LDL-C ไม่ขึ้นกับปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease) อาการอันไม่พึงประสงค์โดยทั่วไปไม่มีความรุนแรงในระดับต่ำจนถึงปานกลางและพบอาการอันไม่พึง

ประสงคจากการใช้ยาไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe และยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีเหตุการณ์ที่พบบ่อย ได้แก่ ปวดศีรษะ และการติดเชื้อทางเดินหายใจตอนบน

- การใช้ ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ปัจจุบันมีการศึกษา 2 รูปแบบ คือ การให้ ezetimibe เพิ่มในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors อยู่แล้ว (Add-on therapy) และ การใช้ร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ตั้งแต่เริ่มการศึกษา (Co-administration)

#### การให้ ezetimibe เพิ่มในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors อยู่เดิม (Add-on therapy)

การเพิ่มยา ezetimibe ในผู้ป่วย primary hypercholesterolemia ที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors อยู่แล้วแต่ไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III ได้ มีหลายการศึกษา ได้แก่

การศึกษา EASE study (Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness) [27] ในปี ค.ศ.2005 ซึ่งเป็นการศึกษาของการให้ ezetimibe เพิ่มในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors อยู่เดิมที่ใหญ่ที่สุด โดยมีรูปแบบการศึกษา คือ multicenter, double-blind, placebo-controlled ในตัวอย่างจำนวน 3,030 คน เป็นเวลา 6 สัปดาห์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการลดระดับ LDL-C และอัตราการบรรลุเป้าหมายของการลดระดับ LDL-C ตามเกณฑ์ของ NCEP-ATP III ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ ezetimibe 10 มก./วัน ร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ได้แก่ atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin ในอัตราส่วนร้อยละ 40, 22, 5 และ 5 ของประชากรทั้งหมดตามลำดับ สามารถลดระดับ LDL-C ได้เพิ่มขึ้นร้อยละ 25.8 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา กลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors เพียงอย่างเดียวสามารถลดระดับ LDL-C ได้เพิ่มเพียงร้อยละ 2.7 และพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ezetimibe ร่วมกับ statins สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors เพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 71 vs 20.6,  $p < 0.001$ ) และการทำ subgroup analysis ในผู้ป่วยอายุ  $\geq 65$  ปี [67] โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีอายุ 65-74 ปี และกลุ่มผู้ป่วยอายุ  $\geq 75$  ปี พบว่า ทั้ง 2 กลุ่มสามารถลดระดับ TC, TG และ non-HDL-C ( $p < 0.001$ ) hs-CRP ( $p < 0.03$ ) ส่วนการเพิ่มระดับ HDL-C พบเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มที่มีอายุ 65-74 ปี ( $p < 0.03$ ) และร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C

ได้ถึงเป้าหมายตามเกณฑ์ของ NCEP-ATP III ในกลุ่มอายุ 65-74 ปี และ  $\geq 75$  ปี ที่ได้รับ ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors

การศึกษาของ Farnier และคณะ[68] ในปี ค.ศ. 2005 ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ไม่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III ( $<100$  มก./ดล.) แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยา simvastatin ขนาด 10 และ 20 มก.แล้วก็ตาม จำนวน 372 คน ถูกสุ่มให้ได้รับยาเพิ่ม คือ ezetimibe 10 มก. และยาหลอก เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe 10 มก./วันร่วมกับยา simvastatin 10 และ 20 มก. สามารถลดระดับ LDL-C ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยา simvastatin 10 และ 20 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ (74.3% vs 46%,  $p < 0.001$ ) และสามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (25.2% vs 0.9%,  $p < 0.0001$ ) ส่วนความปลอดภัยพบอุบัติการณ์การเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors (14.9% vs 14.7%)

#### การใช้ร่วมกับยากลุ่มร่วมกับ HMG-CoA reductase inhibitors ตั้งแต่เริ่มการศึกษา (Co-administration)

ในส่วนของการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา ezetimibe ร่วมกับ ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ตั้งแต่เริ่มการศึกษา (Co-administration) พบว่ามีการศึกษาร่วมกับยาในกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ได้แก่ ยา simvastatin, atorvastatin, pravastatin, lovastatin และยา rosuvastatin

Kosoglou T และคณะ[28] ในปี ค.ศ. 2004 ทำการศึกษาถึงอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ระหว่างยา ezetimibe และ simvastatin แบบ evaluator-blinder, placebo-controlled พบว่าไม่เกิดอันตรกิริยาระหว่างกัน และความสามารถในการลดระดับ LDL-C และ TC แปรผันตามขนาดยาของ simvastatin เมื่อใช้ ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 และ 20 มิลลิกรัมสามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่าการใช้ simvastatin เพียงอย่างเดียว และผู้ป่วยทุกกลุ่มสามารถทนยาได้ดี ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของการให้ยา ezetimibe ร่วมกับ pravastatin และ rosuvastatin ที่พบว่าไม่เกิดอันตรกิริยาระหว่างกัน

Davidson และคณะ[29] ในปี ค.ศ. 2002 ทำการศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับ simvastatin ขนาด 10, 20, 40 และ 80 มิลลิกรัม ในผู้ป่วย primary hypercholesterolemia ที่มีระดับ LDL-C 145-250 มก./ดล. และไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่า 350 มก./ดล. ที่ไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์ NCEP/ATP III พบว่าการให้ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin ในขนาดต่างๆ ระยะเวลา 4 สัปดาห์ สามารถลดระดับ LDL-C, TG และเพิ่มระดับ HDL-C ได้ร้อยละ 44-57, 20-28 และ ร้อยละ 8-11 โดยประสิทธิผลดังกล่าวเพิ่มตามขนาดยา simvastatin ที่เพิ่มขึ้น การใช้ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัม และการใช้ simvastatin ขนาด 80 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียว มีประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 44 และการให้ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin (pooled dose) ลดระดับ LDL-C ได้มากกว่าการใช้ simvastatin ขนาดต่างๆ (pooled dose) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-49.9 % vs -36.1%,  $P < 0.01$ ) และการใช้ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin (pooled dose) ลดระดับ LDL-C ได้มากกว่าการใช้ ezetimibe เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-49.9% vs -18.1%,  $P < 0.01$ )

Feldman และคณะ[30] ในปี ค.ศ. 2004 ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลในการบรรลุนiveau LDL-C ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATPIII ระหว่างการให้ยา ezetimibe ร่วมกับ simvastatin ขนาด 10, 20 และ 40 มิลลิกรัมกับการรักษาด้วยยา simvastatin ขนาดดังกล่าวเพียงตัวเดียวในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงกลุ่มที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจระดับสูง โดยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือโรคอื่นที่มีความเสี่ยงเทียบเท่า และมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 130 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ทำการสุ่มเป็น 4 กลุ่มตามรูปแบบยาที่ใช้ คือ (1) simvastatin 20 มิลลิกรัม( $n=253$ ) (2) ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม( $n=251$ ) (3) ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 20 มิลลิกรัม( $n=109$ ) (4) ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 40 มิลลิกรัม( $n=97$ ) โดยทุกกลุ่มตัวอย่างสามารถเพิ่มขนาดยาของ simvastatin เป็น 2 เท่าจนถึงขนาดยาสูงสุด(80 มิลลิกรัม)ได้เมื่อไม่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย หรือ น้อยกว่า 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ที่สัปดาห์ที่ 6, 12 และ 18 ผลการศึกษาพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ simvastatin 10, 20 และ 40 มก. ที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP/ATP III (75%, 83% และ 87% ตามลำดับ) มีจำนวนมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ simvastatin 20 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียว (46%) อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) และประสิทธิผลในการลดระดับไขมันในเลือดแสดงในตารางที่ 11



ตารางที่ 11 ประสิทธิภาพของการลดระดับไขมันในเลือดหลังจากได้รับยา simvastatin เดี่ยวๆ, ezetimibe ร่วมกับ simvastatin และยาหลอก

ระดับไขมัน	ร้อยละการลดลงของระดับไขมันจากเริ่มต้น							
	n	S 20	n	E10+S10	n	E10+S20	n	E10+S40
LDL-C	246	-38(0.8)	242	-47(0.8)*	108	-53(1.2)*	96	-59(1.3)*
TC	248	-27(0.7)	245	-33(0.6)*	109	-38(0.9)*	97	-42(1.0)*
Non-HDL-C	248	-34(0.8)	245	-42(0.8)*	109	-48(1.1)*	97	-53(1.2)*
Apolipoprotein B	241	-30(0.8)	237	-36(0.8)*	105	-41(1.1)*	95	-47(1.2)*
Triglyceride <sup>†</sup>	248	-19(1.9)	245	-19(1.5)	109	-25(2.7) <sup>‡</sup>	97	-30(2.6)*
HDL cholesterol	248	5.1(0.7)	245	6.2(0.7)	109	8.0(1.0) <sup>‡</sup>	97	7.4(1.1)
Apoprotein A-I	241	3.0(0.8)	237	3.0(0.8)	105	2.3(1.1)	95	1.2(1.2)
TC: HDL cholesterol	248	-30(0.7)	245	-37(0.7)*	109	-42(1.0)*	97	-45(1.1)*
LDL: HDL cholesterol	246	-41(0.8)	242	-50(0.8)	108	-56(1.2)*	96	-61(1.3)*

E=ezetimibe; S=simvastatin; \* P<0.001 versus S20, <sup>†</sup>Values are medians(SE for medians), <sup>‡</sup> p<0.050 versus S20

Gaudiani และคณะ[31] ในปี ค.ศ. 2005 พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 20 มิลลิกรัมสามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่าการเพิ่มขนาดยา simvastatin เป็น 2 เท่า(simvastatin 40 มิลลิกรัม) (ร้อยละ 20.8 vs 0.3, p<0.001) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่ม thiazolidinedione ซึ่งเป็นยากลุ่มที่สามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ และเพิ่มระดับ HDL-C ได้นอกเหนือจากฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด โดยไม่พบความแตกต่างของระดับไตรกลีเซอไรด์ และระดับ HDL-C ที่เปลี่ยนแปลงไปอย่างมีนัยสำคัญ

สำหรับยา Atorvastatin มีการศึกษาของ Stein และคณะ[32] ในปี ค.ศ. 2004 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยา atorvastatin และการใช้ยา atorvastatin เดี่ยวๆ โดยทั้ง 2 กลุ่มมีการเพิ่มขนาดยาของ atorvastatin ตามการตอบสนองของยาแต่ละคน (response-based titration) ในกลุ่มผู้ป่วย heterozygous familial hypercholesterolemia ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 130 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เป็นเวลา 14 สัปดาห์ พบว่าอัตราส่วนของตัวอย่างที่สามารถที่ลดระดับ LDL-C ได้ถึงเกณฑ์เป้าหมาย (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.) ในกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe ร่วมกับ atorvastatin มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ atorvastatin เพียงตัวเดียว (22% vs 7%, p<0.01) และที่สัปดาห์ที่ 4 ระดับ LDL-C, ไตรกลีเซอไรด์ และ non-HDL-C ในกลุ่มที่ได้รับยา

ร่วมกันลดลงมากกว่ากลุ่มที่ใช้ atorvastatin เพียงตัวเดียว และในกลุ่มที่ได้รับยาเริ่มแรก คือ ezetimibe และ atorvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัม หลังจากการเพิ่มยาตามการตอบสนองของยา แต่ละคน พบว่าถ้าระดับสูงสุด 40 มิลลิกรัมต่อวัน มีประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C เฉลี่ยได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา atorvastatin เพียงอย่างเดียว แต่เพิ่มขนาดยาตามการตอบสนองถึงขนาดยาสูงสุด 80 มิลลิกรัม ต่อวัน

Ballantyne และคณะ[33] ในปี ค.ศ. 2004 ทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการให้ยา ezetimibe ร่วมกับ simvastatin และการใช้ atorvastatin เพียงอย่างเดียว โดยมีการเพิ่มขนาดยาของ atorvastatin เป็น 2 เท่า (force titration) ทุก 6 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยถูกสุ่มให้ได้รับยาเริ่มแรกของการรักษา คือ (1) atorvastatin 10 มก. (2) ezetimibe + atorvastatin 10 มก. (3) ezetimibe + atorvastatin 20 มก. พบว่าหลังได้รับยา 6 สัปดาห์ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin 20 มิลลิกรัม สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ (46.1% vs 37.2% และ 50.3% vs 37.2%,  $p < 0.001$ ) เมื่อสิ้นสุดการทดลอง 24 สัปดาห์ การให้ยา ezetimibe ร่วมกับ simvastatin 80 มิลลิกรัมสามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ simvastatin ขนาด 80 มิลลิกรัม เพียงอย่างเดียว (59.4% vs 52.5%,  $p < 0.001$ ) และสามารถเพิ่มระดับ HDL-C ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ simvastatin ขนาด 80 มิลลิกรัม เพียงอย่างเดียว (12.3% vs 6.5%,  $p < 0.001$ )

สำหรับยาตัวอื่นๆ ได้แก่ Melani และคณะ[35] ในปี ค.ศ. 2003 พบว่า การให้ ezetimibe ร่วมกับ pravastatin ขนาด 10, 20 และ 40 มิลลิกรัมสามารถลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 34-41 ลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ร้อยละ 21-23 เพิ่มระดับ HDL-C ได้ร้อยละ 7.8-8.4 โดยขึ้นกับขนาดยา pravastatin

Kerzner และคณะ[36] ในปี ค.ศ. 2003 ศึกษาถึงประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของการให้ยา ezetimibe ร่วมกับ lovastatin ในผู้ป่วย primary hypercholesterolemia พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe ร่วมกับยา lovastatin ระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 39 ( $p < 0.01$ ) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา lovastatin เพียงอย่างเดียว ลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 25 และกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe เพียงชนิดเดียวมีระดับ LDL-C ที่ลดลงเท่ากับ ร้อยละ 19 ( $p < 0.01$ ) ส่วนการศึกษาของ Kosoglou และคณะ[37] ในปี ค.ศ. 2004 ทำการศึกษาแบบ evaluator-blind, placebo-controlled โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยา ezetimibe

ร่วมกับ lovastatin พบว่า ไม่มีการเกิดอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ หรือกล่าวได้ว่าผลทางเภสัชพลศาสตร์ของยาไม่ได้เป็นผลมาจากอันตรกิริยาระหว่างยา ซึ่งให้ผลสอดคล้องเช่นเดียวกับการให้ยา ezetimibe ร่วมกับ rosuvastatin[38]

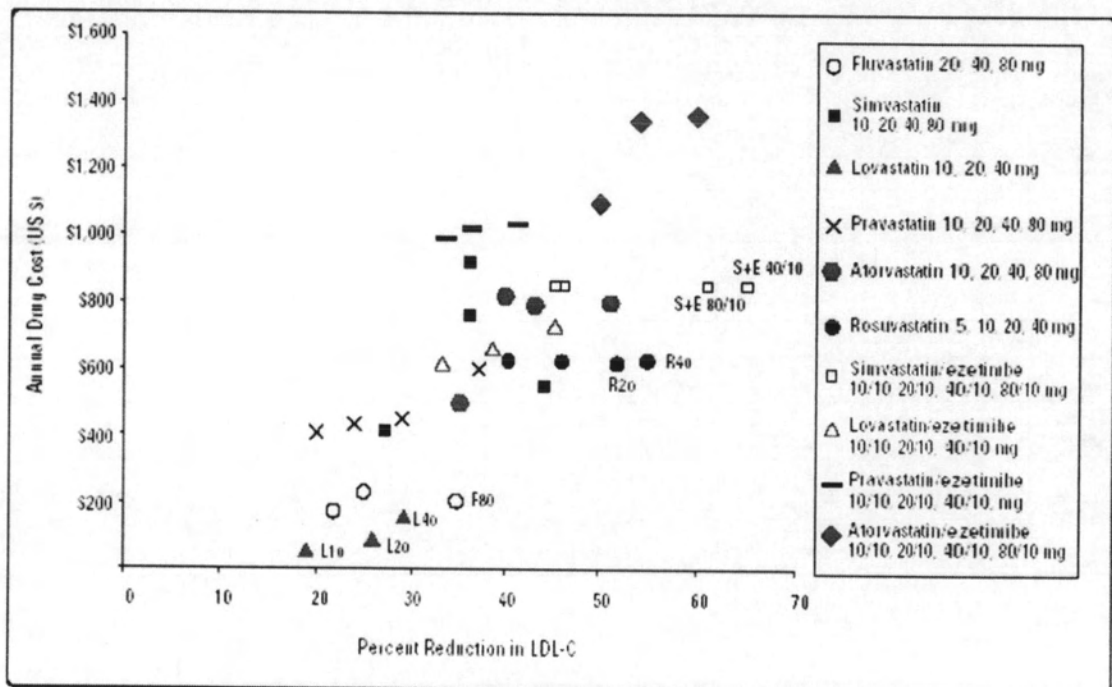
จากผลการศึกษาข้างต้นพบว่า นอกเหนือจากประสิทธิผลในการลด LDL-C การใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA Reductase inhibitors ยังให้ผลดีกับปัจจัยเสี่ยงอื่นของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ ดังเช่น การศึกษาต่อประสิทธิผลในการลด hs-CRP จึงเกิดการศึกษาคืบต่อไปเกี่ยวกับตัวชี้วัดผลเกี่ยวกับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง การศึกษาของ Kastelein JP. และคณะ[69] ในปี ค.ศ. 2005 ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin 80 มก. และ simvastatin 80 มก. ในการลดการพัฒนาของภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง จากผู้ป่วยที่มีคอเลสเตอรอลในเลือดสูงจำนวน 725 คน ระยะเวลา 2 ปีโดยการติดตามวัดผล Intimal Media Thickness ของ common carotid artery (CA IMT) ซึ่งพบว่าความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์เกี่ยวกับโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นประมาณ 2-3 เท่าต่อการเพิ่ม CA IMT 0.03 มิลลิเมตรต่อปี และ CA IMT ที่เล็กกว่าสัมพันธ์กับการลดอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด[69] ซึ่งต้องติดตามผลการศึกษาต่อไป เช่นเดียวกับการศึกษาทางคลินิกที่กำลังดำเนินการอยู่เพื่อศึกษาผลต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดจากการให้ยา ezetimibe ร่วมกับยา simvastatin ดังตารางที่ 12

ตารางที่ 12 การศึกษาทางคลินิกเพื่อศึกษาผลของการให้ยา ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด[70]

การศึกษา	Study of Heart and Renal Protection (SHARP)	Simvastatin + ezetimibe in aortic stenosis (SEAS)
การรักษา	Ezetimibe 10 มก.+ simvastatin 20 มก. เทียบกับยาหลอก	Ezetimibe 10 มก.+ simvastatin 40 มก. เทียบกับยาหลอก
ผู้เข้าร่วมวิจัย	ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง (Cr $\geq$ 130 $\mu$ mol/L ในเพศหญิง และ Cr $\geq$ 150 $\mu$ mol/L ในเพศชายหรือกำลัง on dialysis ที่มีอายุ $\geq$ 40 ปี	ผู้ป่วยที่เป็น valvular aortic stenosis ที่ไม่มีอาการ จำนวน 1,400 คน
Primary endpoint	Major vascular events	อัตราการตายจากโรคหัวใจ และ หลอดเลือด, การเปลี่ยนลิ้นหัวใจ aortic, หรือ major vascular events
ระยะเวลา	4 ปี	4 ปี

การวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผลของการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors

การวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผลของยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors[70] คือ fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin และ ezetimibe 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin พบว่าผู้ป่วยที่ต้องการลดระดับ LDL-C น้อยกว่า หรือเท่ากับร้อยละ 40 lovastatin ขนาด 10,20 และ 40 มิลลิกรัม หรือ fluvastatin 80 มิลลิกรัมเป็นทางเลือกในการลดระดับ LDL-C ที่ดีทั้งในแง่ประสิทธิผล และราคา และสำหรับการลดระดับ LDL-C ที่มากกว่าร้อยละ 40 พบว่าการใช้ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin 40 มิลลิกรัม ให้ cost effective สูงสุด ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผลของการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม HMG- CoA reductase inhibitors[70]

อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา[64]

จากการติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ezetimibe วันละ 10 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียวหรือร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ระยะเวลา 8-14 สัปดาห์ พบว่าผู้

ป่วยสามารถทนต่อezetimibeได้ดี โดยทั่วไป อาการไม่พึงประสงค์ไม่รุนแรง และเป็นชั่วคราว อุบัติการณ์ทั้งหมดของการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานสำหรับ ezetimibe คล้ายกับที่มีรายงานสำหรับยาหลอก อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 แสดงในตารางที่ 13

ตารางที่ 13 อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ezetimibe (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2)

อาการข้างเคียง	ยาหลอก (%)	Ezetimibe 10 มิลลิกรัม (%)
Fatigue	1.8	2.2
Abdominal pain	2.8	3.0
Diarrhea	3.0	3.7
Viral infection	1.8	2.2
Pharyngitis	2.1	2.3
Sinussitis	2.8	3.6
Arthralgia	3.4	3.8
Back pain	3.9	4.1
Coughing	2.1	2.3

อาการอันไม่พึงประสงค์ของยา ezetimibe พบน้อยและมีอุบัติการณ์ใกล้เคียงกับการใช้ยาหลอก อาการข้างเคียงที่พบบ่อยกว่ายาหลอก ได้แก่ ปวดหลัง ปวดข้อ และไซนัสอักเสบ ไม่พบอาการข้างเคียงเกี่ยวกับระบบกล้ามเนื้อ เมื่อใช้ยา ezetimibe เดี่ยวๆ และไม่พบความแตกต่างกันระหว่างการให้ ezetimibe เดี่ยวๆ และใช้ร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors แสดงในตารางที่ 14 ส่วนอัตราการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ พบว่าการใช้ ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors มีอัตราการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับมากกว่าการใช้ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors เดี่ยวๆ แต่อัตราที่เกิดขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 2 (ร้อยละ 0.1-0.4) และเป็นแบบไม่มีอาการ

ในการศึกษาทางคลินิกโดยการใช้ยาเพียงชนิดเดียว พบอุบัติการณ์ของการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ transaminase ในซีรัม อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (ALT และ /หรือAST>3XULNติดต่อกัน) ใกล้เคียงกันระหว่าง ezetimibe(ร้อยละ 0.5) และยาหลอก(ร้อยละ 0.3) การศึกษาโดยให้ยา ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors พบว่ามีอุบัติการณ์ของการเพิ่ม

ระดับ transaminase ร้อยละ 1.3 ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors เพียงชนิดเดียว(ร้อยละ 0.4) แต่ระดับ transaminase ที่เพิ่มขึ้นไม่ก่อให้เกิดอาการผิดปกติและไม่สัมพันธ์กับการเกิดการยับยั้งการไหลของน้ำดี ระดับเอนไซม์จะกลับคืนสู่ภาวะปกติหลังหยุดการรักษาหรือยังคงรักษาต่อ การเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกของค่า CK (>10XULN) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ezetimibe เพียงชนิดเดียวหรือร่วมกับยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ใกล้เคียงกับการเพิ่มขึ้นที่พบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกหรือยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors เพียงชนิดเดียว ตามลำดับ

ตารางที่ 14 อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors เทียบกับยาหลอก (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2)

อาการข้างเคียง	ยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors (%)	Ezetimibe 10 มิลลิกรัม + ยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors (%)
Chest pain	2.0	1.8
Dizziness	1.4	1.8
Fatigue	1.4	2.8
Headache	7.3	6.3
Abdominal pain	3.1	3.5
Diarrhea	2.9	2.8
Pharyngitis	2.5	2.3
Upper respiratory tract infection	13.6	11.8
Arthralgia	4.3	3.4
Myalgia	4.1	4.5

### 3. C-reactive protein

CRP ถูกสังเคราะห์ขึ้นที่ตับ และเซลล์ใน atheromas โดยมี interleukin-6 และ cytokine อื่นๆกระตุ้นการปลดปล่อย CRP บทบาทของ CRP เกี่ยวกับการอักเสบ คือ เหนียวน้ำ complement และ upregulate การแสดงออกของ cellular adhesion molecules การศึกษาทางระบาดวิทยาแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของระดับ CRP และเหตุการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งชนิดปฐมภูมิ และทุติยภูมิ[41-44]

ปัจจุบันมีการวิเคราะห์ตัวบ่งชี้การอักเสบในการพยากรณ์โรคหัวใจและหลอดเลือดจำนวนมาก โดยพบความสัมพันธ์ระดับสูงระหว่างตัวบ่งชี้การอักเสบ คือ hs-CRP และ fibrinogen กับการพยากรณ์อุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือด การศึกษา AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study)[72] พบว่าเฉพาะผู้ป่วยที่มีทั้งระดับ LDL-C และ CRP ต่ำเท่านั้นที่ไม่ได้รับประโยชน์จากการใช้ยาในกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจชนิดปฐมภูมิ และในการศึกษาถึงการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจชนิดทุติยภูมิ การศึกษา PROVE IT-TIMI22 ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลของการให้ atorvastatin 80 มก. และ pravastatin 40 มก. ในผู้ป่วย acute coronary syndrome ได้นำข้อมูลการลดระดับ LDL-C และการลดระดับ hs-CRP ในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 3,745 คน ศึกษาความสัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดกลับเป็นซ้ำ และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ และหลอดเลือด[16,42] พวกที่เกิดเหตุการณ์น้อยที่สุด คือ กลุ่มที่มีทั้งระดับ LDL-C (<70 มก./ดล.) และ CRP ต่ำ (<2 มก./ล) (2.4 events ต่อ 100 person years) กลุ่มที่เกิดเหตุการณ์ในระดับกลาง คือ กลุ่มที่มีระดับ LDL สูงและ CRP ต่ำ หรือกลุ่มที่มีระดับ LDL-C ต่ำและ CRP สูง (3.2, 3.1 events ต่อ 100 person years ตามลำดับ) โดยพวกที่เกิดเหตุการณ์สูงสุด คือ กลุ่มที่มีทั้งระดับ LDL-C และ CRP สูง (4.6 events ต่อ 100 person years) และจากการศึกษา REVERSAL ไม่พบความสัมพันธ์ของระดับ LDL-C และ CRP ที่ลดลงจากการใช้ยาทั้ง pravastatin 40 มก. และ atorvastatin 80 มก. และเมื่อระดับ CRP ลดลงพบว่า atheroma volume ลดลงตามไปด้วย[73] ซึ่งนอกเหนือจากยาในกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitor ยังมีปัจจัยอื่นๆที่มีผลต่อระดับ CRP[39,74] ดังแสดงในตารางที่ 15

ตารางที่ 15 ปัจจัยที่มีผลต่อระดับ hs-CRP[39,74]

ระดับ hs-CRP เพิ่มขึ้น	ระดับ hs-CRP ลดลง
Elevated blood pressure	Moderate alcohol assumption
Elevated body mass index	Increased activity/endurance exercise
Cigarette smoking	Weight loss
Metabolic syndrome/diabetes mellitus	Medication
Low HDL/high triglycerides	Fibrates
Estrogen/progestogen hormone use	Niacin
Chronic infections (gingivitis, bronchitis)	
Chronic inflammation (rheumatoid arthritis)	

สำหรับการกำหนดระดับของ hs-CRP ตามความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ[42] พบว่า ผู้ที่มี hs-CRP น้อยกว่า 1 มก./ล. จัดว่าเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ, 1-3 มก./ล. จัดเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงระดับปานกลาง และ มากกว่า 3 มก./ล. จัดเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ในขณะที่ hs-CRP มีค่าเกิน 10 มก./ล. แสดงถึงการอักเสบอย่างเฉียบพลัน เช่น periodontal disease, ข้อเสื่อม หรือมีการติดเชื้อในกระแสเลือด การออกกำลังกาย, ลดน้ำหนัก และการควบคุมอาหาร สามารถลด CRP และความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ ในงานวิจัยต่างๆ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ LDL-C กับ CRP และจากการศึกษา REVERSAL[73] ไม่พบความสัมพันธ์ของระดับ LDL-C และ CRP ที่ลดลงจากการใช้ยาทั้ง pravastatin 40 มก. และ atorvastatin 80 มก. และพบว่า atheroma volume ลดลงตามระดับ CRP ที่ลดลง

ผลของยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ต่อระดับ CRP ในการศึกษา PROVE-IT[TIMI22B] สนับสนุนคุณสมบัติที่นอกเหนือจากการลดระดับ LDL-C จากกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase คือ plaque stabilization โดยเฉพาะยา atorvastatin [16,17] สำหรับยา simvastatin พบว่าสามารถลดระดับ hs-CRP ได้เร็วภายใน 14 วันโดยไม่ขึ้นกับผลของการลดระดับ LDL-C และจากการศึกษาในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงที่เป็นโรคเบาหวานร่วมด้วย พบว่า simvastatin สามารถลดระดับ hs-CRP ได้ภายใน 8 สัปดาห์ไม่ว่าผู้ป่วยจะมีการควบคุมระดับน้ำตาลที่ดีหรือไม่ก็ตาม[74]

การศึกษาถึงบทบาทของ ezetimibe ต่อ CRP พบว่า การใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ต่อตัวบ่งชี้ CRP ปัจจุบันมีการศึกษาของ Sager และคณะ [45,46] ที่ทำการศึกษา pooled study ของการศึกษาที่เป็น multicenter, double-blind, placebo-controlled 2 การศึกษาในเวลาใกล้เคียงกันในผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 1,089 คนที่มีระดับ TC 145-250 มก./ดล. และมี TG น้อยกว่าหรือเท่ากับ 350 มก./ดล. สุ่มให้ได้รับ placebo, ezetimibe 10 มก., simvastatin ขนาด 10, 20, 40 หรือ 80 มก. ที่ใช้เพียงชนิดเดียว หรือใช้ร่วมกับ ezetimibe 10 มก. วันละครั้ง เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์พบว่ากลุ่มที่ได้รับ simvastatin ร่วมกับ ezetimibe ลดระดับ median hs-CRP ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ simvastatin เพียงอย่างเดียวเกือบ 2 เท่าอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 33.3 vs 14.3,  $p < 0.01$ ) โดยพบว่าขนาดยา simvastatin มีความสัมพันธ์กับการลดระดับ hs-CRP ซึ่งสอดคล้อง หรือเป็นไปได้ว่าเมื่อใช้ simvastatin ร่วมกับ ezetimibe จะมีฤทธิ์ด้านการอักเสบมากขึ้น ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ ezetimibe เพียงอย่างเดียว ไม่มีความแตกต่างของการลดระดับ CRP เมื่อเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ การลดระดับ hs-CRP ของ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin 10 มก. ซึ่งเป็นขนาดยาต่ำสุดยังให้ผลที่สอดคล้องกับความ



สามารถในการลดระดับ LDL-C ในการศึกษาที่ผ่านมา คือ ลดระดับ LDL-C และ hs-CRP ได้ เทียบเท่ากับการได้รับยา simvastatin 80 มก. ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุด อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มี การศึกษาถึงบทบาทของการใช้ยา ezetimibe ขนาด 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin ต่อตัวบ่งชี้ CRP

กลไกของการลด hs-CRP พบว่าความสามารถในการลดระดับ hs-CRP ของยากลุ่ม statins ไม่ขึ้นกับความสามารถในการลดระดับ LDL-C เนื่องจากการใช้ยา ezetimibe เพียงอย่างเดียวไม่มีผลลดระดับ hs-CRP อย่างมีนัยสำคัญ จึงเกิดแนวคิดว่ายา ezetimibe อาจจะช่วยเสริมฤทธิ์ในการลดระดับ hs-CRP ของ simvastatin ให้มากขึ้น

#### 4. Fibrinogen

ด้านไฟบริโนเจน เป็น acute phase protein ที่มีบทบาทโดยตรงในกระบวนการแข็งตัวของเลือด และเป็นตัวทำนายการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจที่ไม่ขึ้นกับระดับคอเลสเตอรอลในเลือด เช่นเดียวกันกับ hsCRP มีค่าปกติ เท่ากับ 1.5-3.5 กรัม/ลิตร [47-49]

การศึกษจำนวนมากพบว่าการรบกวนกระบวนการแข็งตัวของเลือด (coagulation) และการสลายตัวของเลือด (fibrinolysis) ส่งผลต่อการพัฒนาการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง โดยระดับ fibrinogen, factor VII, von Willebrand factor(vWF), soluble thrombomodulin, tissue plasminogen activator(tPA) และ plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1) ในเลือดสูงมีความสัมพันธ์กับอัตราการพิการและการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด[46] จากการศึกษาทางระบาดวิทยา พบว่าระดับ fibrinogen ที่เพิ่มขึ้น 0.71 กรัม/ลิตร เพิ่มอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 5 ปีถึงร้อยละ 84 นอกจากนั้นยังมีการศึกษา The Northwick Park Heart Study พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ fibrinogen กับ incidence rate ของ ischemic coronary episodes, การตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ และอัตราตายรวมภายใน 5 ปีในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการของโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อน และจากการศึกษา , Framingham Heart Study และ the Goteborg Heart Study พบว่าในผู้ป่วยที่มีระดับ fibrinogen สูง ความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเทียบเท่า หรือสูงกว่าผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเตอรอลสูง สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อระดับ fibrinogen แสดงในตารางที่ 16

ตารางที่ 16 ปัจจัยที่มีผลต่อระดับ fibrinogen[46-48]

ระดับ fibrinogen เพิ่มขึ้น	ระดับ fibrinogen ลดลง
Myocardial infarction	Moderate alcohol consumption
Cancer	Physical exercise
Infection	Fibric acid derivatives
Hypertension	$\beta$ -adrenoceptor antagonists
Aging	Ticlopidine
Diabetes mellitus	Pentoxifylline
Menopause	Phenobarbital
Oral contraceptive drugs	Valproic acid
Cigarette smoking	
Pregnancy	

วิธีหาปริมาณ fibrinogen ที่เป็น clottable protein มีหลายวิธี โดยวิธีที่ใช้ในการศึกษาวิจัย ณ ร.พ.พระมงกุฎเกล้า เป็นวิธีของ Ellis และ Stransky ซึ่งเป็นการทดสอบการหาปริมาณของ fibrinogen ที่ง่าย สะดวก ประหยัด และมีความไวเหมาะที่จะใช้ในห้องปฏิบัติการ เนื่องจากไม่ต้องใช้อุปกรณ์และเครื่องมือที่มีราคาแพง แต่ด้านความแม่นยำ และความถูกต้องน้อยกว่าการใช้วิธี Clauss method ซึ่งปัจจุบันถือเป็นวิธีที่ให้ผลถูกต้องและแม่นยำที่สุด

ผลของยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ต่อระดับ fibrinogen พบว่ามีความขัดแย้งกัน โดยผลการศึกษาพบว่า atorvastatin เพิ่มระดับ fibrinogen 22%( $P<0.05$ ), ยา lovastatin สามารถเพิ่มระดับไฟบริโนเจนอย่างมีนัยสำคัญ ยา pravastatin มีผลลดระดับไฟบริโนเจนอย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่ยา simvastatin ไม่มีผลต่อระดับไฟบริโนเจน ส่วนผลของการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับ simvastatin ต่อไฟบริโนเจนยังไม่มีการศึกษาวิจัย[47,48]

## 5. การศึกษาทางคลินิกเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยา ezetimibe 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม

ปัจจุบันมีเพียง 2 การศึกษา คือ การศึกษาของ Bays และคณะ[25] ในปี ค.ศ. 2001 เป็นการทดลองทางคลินิกขั้นที่ 2 เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับประสิทธิผลของยา (Dose-response trial) โดยสุ่มให้ผู้ป่วยผู้ป่วย primary hypercholesterolemia ไขมันในเลือดสูง ที่มีระดับ LDL-C 130-250 มก./ดล. และไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 300 มก./ดล. จำนวน 432 คนได้รับยา ezetimibe 0.25, 1, 5, 10 มิลลิกรัม และยาหลอกวันละ 1 ครั้งก่อนอาหารเช้าเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า ezetimibe 5 และ 10 มิลลิกรัมสามารถลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 15.7 และ 18.5 ตามลำดับ ( $p < 0.01$  เทียบกับยาหลอก) ลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ร้อยละ 2.9 และ 3.5 ตามลำดับ ( $p < 0.05$ , เทียบกับยาหลอก) โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 ในกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe 5 และ 10 มิลลิกรัม เท่ากับร้อยละ 54.0 และ 67.8 และจำนวนผู้ป่วยที่สามารถลด LDL-C ได้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 25 เป็นจำนวนร้อยละ 15.3 และ 22.0 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 17 เวลาในการบริหารยาไม่ว่าช่วงเช้า หรือ ช่วงเย็นไม่มีผลกับการดูดซึม และประสิทธิผลของยา ในด้านความปลอดภัยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ezetimibe ขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมมีอุบัติการณ์การเกิดอาการข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก จากข้อมูลข้างต้น ยา ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัม จึงเป็นขนาดที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง

ตารางที่ 17 ร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C มากกว่าและเท่ากับร้อยละ 15 และ 25 จากค่าเริ่มต้น (สัปดาห์ที่ 0)

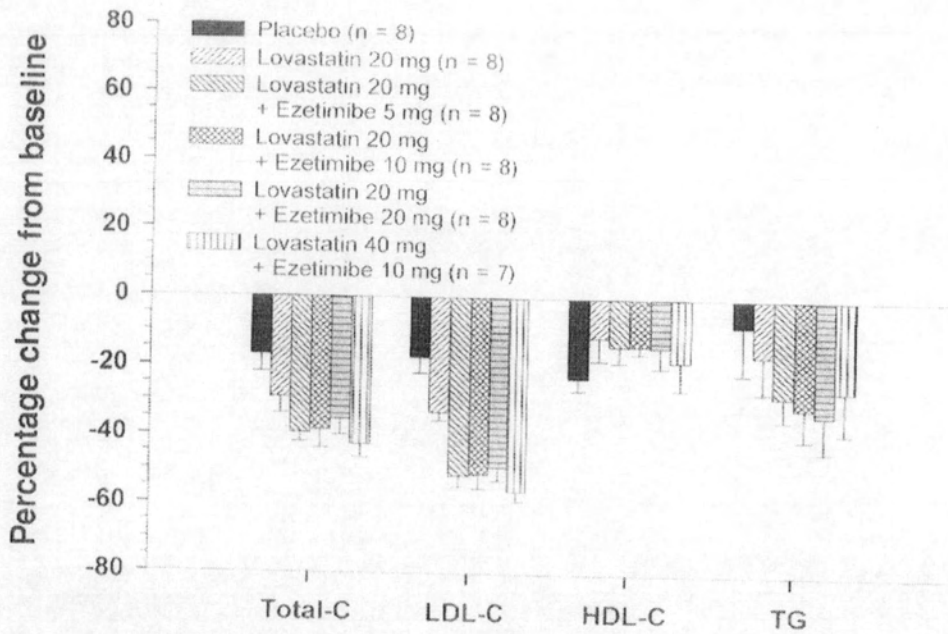
ยาที่ได้รับ	LDL-C reduction จำนวน (ร้อยละ)	
	$\geq 15\%$	$\geq 25\%$
Ezetimibe		
5 มิลลิกรัม (n = 124)	67 (54.0)	19 (15.3)
10 มิลลิกรัม (n = 118)	80 (67.8)	26 (22.0)
ยาหลอก (n = 87)	6 (6.9)	1 (1.1)

Kosoglou และคณะ[37] ในปี ค.ศ. 2004 ได้ทำการศึกษาแบบ evaluator-blind, placebo-controlled, parallel-group ในปี ค.ศ.2004 ซึ่งเป็นการศึกษาเดี่ยวที่ศึกษาการให้ยา ezetimibe ในขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัม ร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยา ezetimibe ร่วมกับ lovastatin โดยสุ่มให้อาสาสมัครสุขภาพดีที่มีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 130 มก./ดล. ได้รับยา (1) lovastatin 20 มิลลิกรัม (2) lovastatin/ezetimibe 20/5 มิลลิกรัม (3) lovastatin/ezetimibe 20/10 มิลลิกรัม (4) lovastatin/ezetimibe 20/15 มิลลิกรัม (5) lovastatin/ezetimibe 40/10 มิลลิกรัม (6) ยาหลอกเป็นเวลา 14 วัน พบว่าไม่มีการเพิ่มขึ้นของความเข้มข้น lovastatin และ  $\beta$ -hydroxylovastatin ในพลาสมาเมื่อให้ยาร่วมกัน แสดงว่ายาทั้งคู่ไม่เกิดอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ระหว่างกัน หรือกล่าวได้ว่าผลทางเภสัชพลศาสตร์ของยาไม่ได้เป็นผลมาจากอันตรกิริยาระหว่างยา และผู้ป่วยที่ได้รับ ezetimibe ร่วมกับ lovastatin 20 มิลลิกรัมสามารถลด LDL-C ได้เพิ่มขึ้นร้อยละ 17.8 จากการใช้ lovastatin เพียงอย่างเดียว และพบว่ากลุ่มที่ได้รับ ezetimibe ขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมร่วมกับยา lovastatin 20 มิลลิกรัม สามารถลดระดับ LDL-C ได้ใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 50.23 และ 51.68 ตามลำดับ โดยมีความแตกต่างในเรื่องจำนวนตัวอย่างที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่าร้อยละ 50 ในกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ lovastatin 20 มิลลิกรัมมีจำนวนมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ezetimibe ขนาด 5 มิลลิกรัมร่วมกับ lovastatin 20 มิลลิกรัม ผลการศึกษาแสดงในตารางที่ 18 และรูปที่ 3, 4

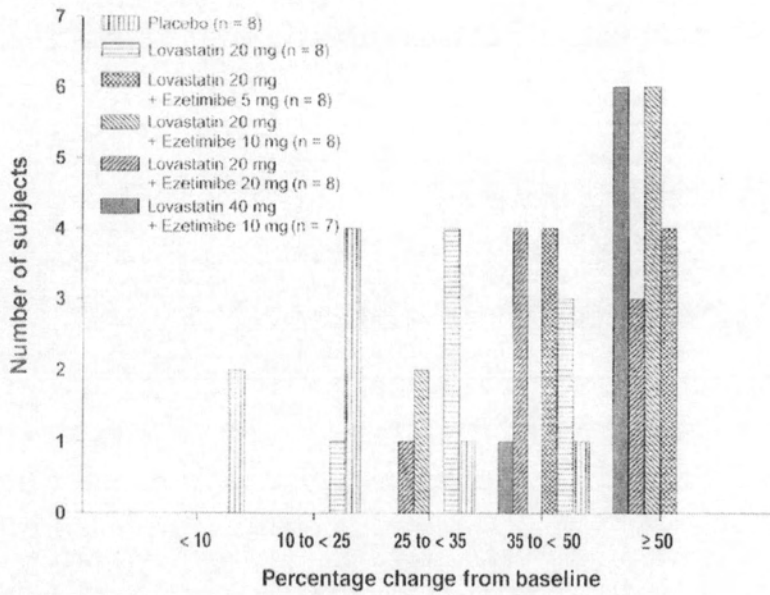
ตารางที่ 18 ประสิทธิภาพของการลดระดับไขมันในเลือดระหว่างยา lovastatin, lovastatin ร่วมกับ ezetimibe และยาหลอก

ยาที่ใช้	เวลาที่ได้รับยา	ระดับไขมันในเลือดเฉลี่ย (SE)			
		LDL-C	Total-C	HDL-C	TG
Lovastatin 20 mg (n=8)	Base line	171.9 (5.1)	251.5 (10.7)	51.6 (4.2)	154.4(16.7)
	Day 14	115.1 (5.9)	175.9 (7.0)	44.4 (1.9)	122.9(15.1)
Lovastatin 20 mg + ezetimibe 5 mg (n=8)	Base line	198.1(22.9)	279.6(30.6)	50.3(5.8)	165.4 (13.5)
	Day 14	98.6(18.0)	167.0(16.7)	41.9(3.8)	115.3 (10.8)
Lovastatin 20 mg + ezetimibe 10 mg (n=8)	Base line	172.6 (11.4)	262.1 (17.9)	43.0 (2.8)	225.1 (25.1)
	Day 14	83.4 (8.5)	156.8 (9.0)	37.0 (2.1)	149.4 (19.9)
Lovastatin 20 mg + ezetimibe 20 mg (n=8)	Base line	164.9 (6.4)	234.3 (8.6)	48.8 (3.9)	168.1 (14.6)
	Day 14	82.6 (4.5)	149.1 (5.3)	40.9 (2.6)	105.1 (12.5)
Lovastatin 40 mg + ezetimibe 10 mg (n=8)	Base line	178.0 (13.5)	258.8 (14.2)	53.1 (4.9)	169.8 (17.4)
	Day 14	76.7 (5.9)	143.1 (7.7)	39.9 (2.9)	118.3 (17.2)
Placebo (n=8)	Base line	170.5 (10.3)	251.6 (17.2)	43.8 (3.4)	181.0 (15.7)
	Day 14	139.3 (7.9)	205.0 (9.1)	33.3 (1.9)	166.0 (26.0)

SE = standard error, LDL-C= low-density lipoprotein cholesterol, Total-C=total cholesterol, HDL-C=high-density lipoprotein cholesterol, TG=triglyceride



รูปที่ 3 ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดหลังได้รับยา lovastatin, ezetimibe ร่วมกับ lovastatin และยาหลอก



รูปที่ 4 สัดส่วนของจำนวนตัวอย่างที่สามารถลดร้อยละของระดับ LDL-C จากพื้นฐานในระดับต่างๆ

การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ของ ezetimibe ขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมเพียงชนิดเดียวจากการศึกษาทางคลินิกในขั้นที่ 2 และ 3 พบว่าสามารถลดระดับ LDL-C ใกล้เคียงกัน ส่วนการศึกษาการให้ยา ezetimibe ในขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัม ร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors มีเพียงการศึกษาเดียว คือ การศึกษาของ Kosoglou และคณะ ที่มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาผลทางเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ ที่จำนวนตัวอย่างน้อย และประสิทธิผลในการลด LDL-C ไม่ได้เป็นวัตถุประสงค์หลักของการวิจัย

ปัจจุบันมีข้อมูลประสิทธิผลของยา ezetimibe ต่อปัจจัยเสี่ยงอื่น เช่น c-reactive protein พบว่าผลของการใช้ยา ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัมร่วมกับยา simvastatin สามารถลดระดับ hs-CRP ได้มากกว่าการใช้ simvastatin เพียงชนิดเดียว ซึ่งการศึกษาถึงประสิทธิผลของการใช้ ezetimibe ขนาด 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin ยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อน ส่วนผลของ ezetimibe ต่อระดับ fibrinogen ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำนายการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจที่ไม่ขึ้นกับระดับคอเลสเตอรอลเช่นเดียวกับค่า hs-CRP ไม่เคยมีการศึกษามาก่อน

จากที่กล่าวข้างต้น ประกอบกับการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับการใช้ยา ezetimibe ทั้งหมดที่ผ่านมา มีเชื้อชาติของกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นชนผิวขาว และยังไม่มีการศึกษาถึงการใช้ ezetimibe ในประเทศไทยมาก่อน ผู้วิจัยจึงศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ ezetimibe ขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมร่วมกับยาในกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ในด้าน (1) การลดระดับ LDL-C (2) การลดระดับ TC (3) การลดระดับ TG (4) การเพิ่มระดับ HDL-C (5) การลดระดับ hsCRP (6) การลดระดับไฟบริโนเจน และ (7) ประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ให้ถึงเกณฑ์เป้าหมายของผู้ป่วยแต่ละราย ตามแนวทางของ NCEP-ATP III (8) อุบัติการณ์การเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ และ (9) เปรียบเทียบ มูลค่ายา ezetimibe และ simvastatin ใน 8 สัปดาห์ต่อร้อยละของ LDL-C ที่ลดลง (8 weeks cost per percent LDL reduction) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe ขนาด 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัมเมื่อให้ร่วมกับ simvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัม เพื่อนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษาวิจัยประกอบการพิจารณาเลือกรูปแบบการให้ยาที่มีประสิทธิผล ปลอดภัย และเหมาะสมกับเศรษฐฐานะของผู้ป่วยแต่ละราย