

COLESEVELAM สำหรับใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 COLESEVELAM FOR THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

กมลนันท์ โฆษิตชัยมงคล, ขนิษฐา ฉัตรวิเชียร และ นันทลักษณ์ สถาพรนันท์*
ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม
*ติดต่อผู้พิมพ์ : nuntalux@su.ac.th

KAMOLNUN KOSITCHAIMONGKOL, KANITTA CHATWICHIEEN AND NUNTHALUXNA
STHAPORNNANON*

Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra
Palace, Nakhon Pathom

*Corresponding Author: nuntalux@su.ac.th

รหัส 1-000-SPU-000-1401 – 01

จำนวนหน่วยกิต 1.50 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 28 มกราคม 2557

วันที่หมดอายุ : 28 มกราคม 2559

บทคัดย่อ

Colesevelam เป็นยาในกลุ่มยาช่วยขจัดกรดน้ำดีเช่นเดียวกับยา colestyramine แต่จัดเป็นรุ่นที่ 2 (second generation bile acid sequestrants) ซึ่งใน ค.ศ. 2000 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ได้รับรองให้ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง และต่อมาใน ค.ศ. 2012 สมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกาได้จัดให้ colesevelam เป็นยาหนึ่งที่ใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ของ colesevelam ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่คาดว่ากลไกการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับ nuclear receptor ต่าง ๆ ได้แก่ FXR receptor, G-protein receptor และเกี่ยวข้องกับบทบาทของกรดน้ำดีในการสร้างและสลาย glycogen จากการศึกษิต่าง ๆ พบว่าเมื่อใช้ colesevelam ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดตัวอื่น ๆ ในการรักษาโรคเบาหวานจะสามารถลดระดับ HbA1C ลงได้ (0.5%)

คำสำคัญ : colesevelam, ยาช่วยขจัดกรดน้ำดี, ยารักษาเบาหวาน, โรคเบาหวานชนิดที่ 2

Abstract

Colesevelam is a bile acid sequestrant, the same group as colestyramine but it is in the second generation. The U.S. Food and Drug Administration approved colesevelam for the treatment of dyslipidemia in 2000. Later, in 2012, the American Diabetes Association classified it as a medication for type 2 diabetes (T2DM). The mechanism of action for lowering blood sugar is still unknown. However, this might be related to various nuclear

receptors, such as FXR receptor, and G-protein receptor. This is also related to the role of bile acid in the formation and breakdown of glycogen. Many studies found that colesevelam as adjunct to other medications to treat T2DM patients can reduce HbA1C levels (0.5%).

Keywords: colesevelam, bile acid sequestrants, type 2 diabetes mellitus, T2DM

บทนำ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM)¹⁻⁴ เกิดได้จาก 2 กรณีคือ ร่างกายไม่ตอบสนองต่ออินซูลิน ถึงแม้ว่าระดับอินซูลินในเลือดจะปกติ เรียกว่า เกิดภาวะดื้ออินซูลินหรือการที่ร่างกายมีการหลั่งอินซูลินลดลง ไม่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย ส่วนใหญ่มักพบในผู้ที่มีอายุ 30 ปีขึ้นไป และมีรูปร่างท้วมหรืออ้วน การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานเป็นสิ่งที่จำเป็นในการป้องกันและลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรังที่อาจจะเกิดได้ในหลายระบบของร่างกาย หากผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ จำเป็นต้องมีการใช้ยาในการรักษา มียาที่ใช้ในการรักษาเบาหวานมากมาย ปัจจุบันพบว่า ยา colesevelam ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม bile acid sequestrants ที่ใช้ลดไขมันในเลือดนั้น สามารถนำมาใช้ในโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (T2DM) ได้

ยาที่ใช้ในการรักษาโรคเบาหวาน¹⁻⁵

การพิจารณาเลือกยารักษาโรคเบาหวาน หรือลดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่อไปนี้

1. ระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วย

2. อาการหรือความรุนแรงของโรค คืออาการแสดงของโรคเบาหวานหรือโรคแทรกซ้อน

3. สภาพร่างกายของผู้ป่วย เช่น ความอ้วน โรคที่เป็นร่วมของผู้ป่วยแต่ละราย การทำงานของตับและไต เป็นต้น

ในปัจจุบันสามารถแบ่งกลุ่มยาที่ใช้รักษาโรคเบาหวานได้ดังนี้¹⁻⁵

1. กลุ่มที่เพิ่มการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน (insulin secretagogues) แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1.1 Sulfonylureas (SU) ซึ่งมี 2 รุ่น รุ่นที่ 1 เช่น chlorpropamide, tolbutamide, acetohexamide และ tolazamide เป็นต้น และรุ่นที่ 2 เช่น glipizide, glibenclamide, glimepiride และ gliclazide เป็นต้น

1.2 Meglitinides (Glinides) เช่น repaglinide, nateglinide

2. กลุ่มที่ลดการดื้อต่ออินซูลิน (insulin sensitizers) แบ่งเป็น 2 กลุ่ม เช่น

2.1 Biguanides เช่น metformin เป็นต้น

2.2 Thiazolidinediones (TZD) เช่น pioglitazone เป็นต้น

3. Alpha-glucosidase inhibitors เช่น acarbose, voglibose เป็นต้น

4. Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) agonists เช่น exenatide, liraglutide เป็นต้น

5. Dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitors เช่น sitagliptin, vildagliptin เป็นต้น

6. อินซูลิน แบ่งเป็น 4 ชนิด ตามระยะเวลาในการออกฤทธิ์ คือ

6.1 Short acting หรือ regular insulin (RI)

6.2 Intermediate acting insulin (NPH)

6.3 Rapid acting insulin analog (RAA) เป็นอินซูลินออกฤทธิ์เร็ว ได้จากการดัดแปลงกรดอะมิโนที่สายของอินซูลิน

6.4 Long acting insulin analog (LAA) เป็น อินซูลินออกฤทธิ์ยาว ที่ได้จากการดัดแปลงกรดอะมิโนที่สายของอินซูลิน หรือมีการเสริมแต่งสายของอินซูลินด้วยกรดไขมัน

7. Bile acid sequestrants ได้แก่ colesevelam

8. Dopamine-2 agonists ได้แก่ Bromocriptine

บทบาทใหม่ของยา bile acid sequestrants: colesevelam

colesevelam เป็นยาในกลุ่มยาช่วยขจัดกรดน้ำดีเช่นเดียวกับยา colestyramine แต่จัดเป็นรุ่นที่ 2 (second generation bile acid sequestrants) ซึ่งใน ค.ศ. 2000 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ได้รับรองให้ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง และต่อมาใน ค.ศ. 2012 สมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกาได้จัดให้ colesevelam เป็นยาหนึ่งที่ใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2

รายละเอียดของยา colesevelam

กลุ่มยาและสูตรโครงสร้าง

เป็นยาในกลุ่ม second generation bile acid sequestrants⁶ มีสูตรโครงสร้างดังแสดงในภาพที่ 1

ข้อบ่งใช้⁸

- รักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ โดยใช้แบบเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ HMG-CoA reductase inhibitor

- รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยใช้เป็นยาเสริมร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดตัวอื่น ๆ คือ metformin, อินซูลิน, หรือยาในกลุ่ม sulfonylureas

FDA Pregnancy categories

Pregnancy category B

กลไกการออกฤทธิ์ของ colesevelam ในการลดระดับไขมันในเลือด

colesevelam เป็น irreversible bile acid-binding resin ในการกำจัดน้ำดีออกจาก enterohepatic circulation⁷ โดยจับกับกรดน้ำดีได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่ไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย แล้วขับออกทางอุจจาระ ทำให้กรดน้ำดีในร่างกายลดลง ส่งผลให้เกิดการสังเคราะห์กรดน้ำดีมากขึ้น ซึ่งวัตถุดิบที่ใช้ในการสังเคราะห์กรดน้ำดีคือ คอเลสเทอรอล ดังนั้นจึงทำให้คอเลสเทอรอลที่สะสมในตับลดลง และมีการตอบสนองที่ตับโดยการเพิ่ม low-density lipoprotein (LDL) receptor เพื่อเพิ่มการดูดซึม LDL ที่ตับ จึงทำให้ระดับ LDL ในกระแสเลือดลดลง อย่างไรก็ตาม colesevelam อาจกระตุ้นให้เซลล์ตับสร้างและหลั่ง very low density lipoprotein (VLDL) เข้าสู่กระแสเลือดเพิ่มขึ้น จึงทำให้เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้นได้^{9,10}

การพิจารณาเลือกยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วย

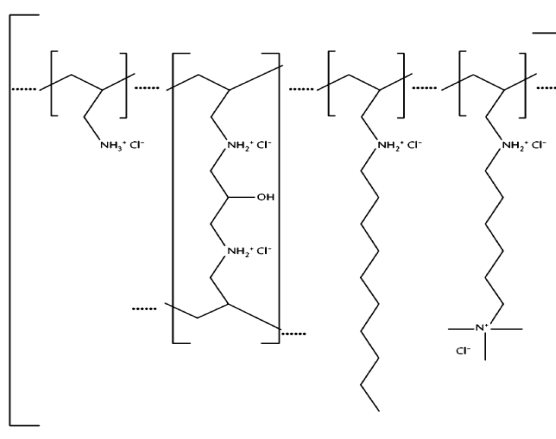
ควรพิจารณาโดยคำนึงถึงประสิทธิภาพ
ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดและ

ข้อพิจารณาในการใช้ยาโดยสรุป ตามตารางที่
1¹⁻⁵

ตารางที่ 1 ข้อพิจารณาในการเลือกยาเบาหวานกลุ่มต่างๆ

กลุ่มยา	ประสิทธิภาพในการลด ระดับ HbA1C (%)	ข้อพิจารณาในการเลือกยา
Biguanides:		
metformin	1-2	- ราคาถูก - เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำน้อยมาก - ควรเริ่มด้วยขนาดต่ำเพื่อลดโอกาสเกิดผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร - ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาทางไต
Sulfonylureas	1-2	- ราคาถูก - เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำค่อนข้างบ่อย - น้ำหนักตัวอาจจะเพิ่มขึ้น - ควรระวังในผู้ที่แพ้สารซัลฟาอย่างรุนแรง
Glinides	1-1.5	- ออกฤทธิ์เร็ว - ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหารได้ดี - เหมาะสำหรับผู้ที่รับประทานอาหารไม่ตรงเวลา - ราคาค่อนข้างแพง
Thiazolidinediones	0.5-1.4	- เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะดื้ออินซูลิน - พบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำน้อย เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ metformin - อาจทำให้เกิดอาการบวม น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นได้ 2-4 กิโลกรัม - ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติหรือมีภาวะหัวใจล้มเหลว - ราคาค่อนข้างแพง - เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกหัก
Alpha-glucosidase inhibitors	0.5-0.8	- ไม่มีผลต่อน้ำหนักตัว - เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหาร

กลุ่มยา	ประสิทธิภาพในการลดระดับ HbA1C (%)	ข้อพิจารณาในการเลือกใช้ยา
DPP-4 inhibitors	0.8	- ไม่มีผลต่อน้ำหนักตัว - พบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำน้อย เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว หรือใช้ร่วมกับ metformin หรือ thiazolidinedione
GLP-1 analogs	1	- เป็นยาฉีด - ผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน - น้ำหนักตัวอาจลดลง - ราคาแพงมาก
อินซูลิน	1.5-3.5 หรือมากกว่า	- สามารถเพิ่มขนาดจนควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ตามต้องการ
Bile acid sequestrants	0.5	- ไม่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ - สามารถลดระดับ low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) ในเลือด - ทำให้ท้องผูก - เพิ่มระดับไตรกลีเซอไรด์
Dopamine-2 agonists	0.4-0.7	- ไม่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ - เกิดอาการข้างเคียง คือ เวียนศีรษะ คลื่นไส้ อ่อนเพลีย จมูกอักเสบ



ภาพที่ 1 สูตรโครงสร้างของยา colesevelam⁷

กลไกการออกฤทธิ์ของ colesevelam ในการลดระดับน้ำตาลในเลือด

ผลของ colesevelam ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดนั้นยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด แต่คาดว่าน่าจะเกิดผ่าน กลไกต่าง ๆ ดังนี้

1. Nuclear receptor-mediated response

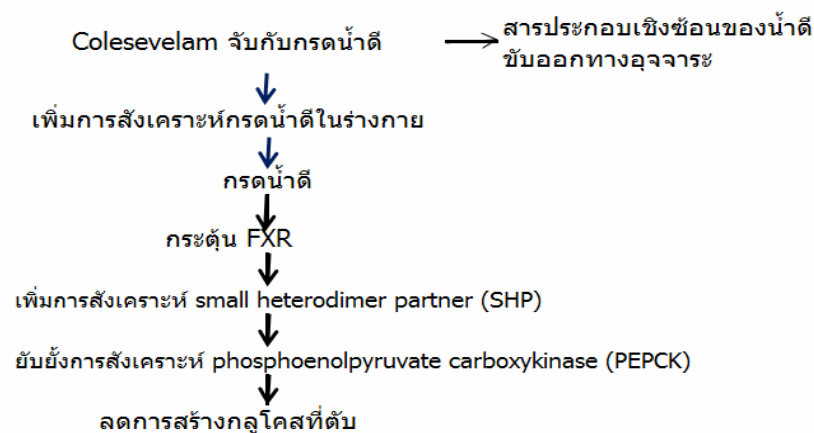
1.1 Farnesoid X receptor (FXR)

เมื่อ colesevelam จับกับกรดน้ำดีได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่ไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย แล้วขับออกทางอุจจาระนั้น จะทำให้กรดน้ำดีในร่างกายลดลง ซึ่งส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการสังเคราะห์กรดน้ำดีมากขึ้น กรดน้ำดีจะไปกระตุ้น Farnesoid X receptor (FXR) ซึ่งเป็น nuclear receptor ของกรดน้ำดี เช่น chenodeoxycholic acid (CDCA) cholic acid (CA) และ lithocholic (LCA) โดย FXR จะลดการแสดงออกของยีนในระดับ transcription ของ cytochrome P450 7A1 (CYP7A1) ซึ่งเป็น rate-limiting step ของกระบวนการสังเคราะห์กรดน้ำดีจากคอเลสเตอรอล ทำให้การสังเคราะห์กรดน้ำดีลดลง¹¹ สำหรับกลไกของ FXR ที่เกี่ยวกับเมแทบอลิซึมของกลูโคสคือ เมื่อกระตุ้น FXR

จะเพิ่มการสังเคราะห์ small heterodimer partner SHP ซึ่งจะไปยับยั้งการสังเคราะห์ phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับ gluconeogenesis ที่ตับ ทำให้การสร้างกลูโคสที่ตับลดลง^{7,14} (ภาพที่ 2)

1.2 Liver X receptor (LXR)

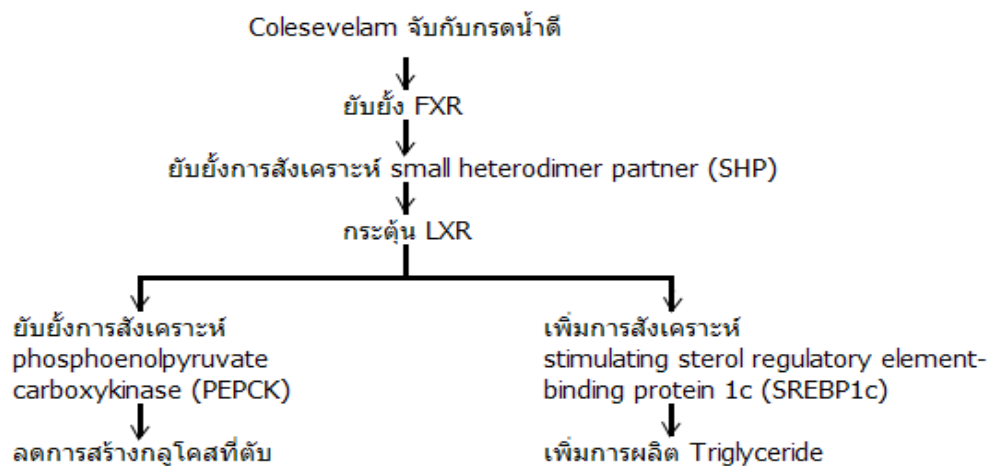
Liver X receptor (LXR) คือ โปรตีนตัวรับ (receptor protein) ในกลุ่ม nuclear receptor superfamily พบได้ในเซลล์และเนื้อเยื่อหลายชนิดเช่น macrophage adipose tissue ตับ ไต และลำไส้เล็ก บทบาทที่สำคัญคือ การควบคุมสมดุลของระดับคอเลสเตอรอลภายในเซลล์ LXR จับคู่กับ retinoid X receptor (RXR) เป็น heterodimer มีผลควบคุมการแสดงออกของยีนที่ควบคุม homeostasis ของไขมัน ยีนเหล่านี้มีบทบาทในการควบคุมการดูดซึมคอเลสเตอรอลจากทางเดินอาหาร การสร้างกรดน้ำดีจากคอเลสเตอรอล การกำจัดคอเลสเตอรอลออกทางน้ำดี การสร้างไขมัน กระบวนการ reverse cholesterol transport และการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบ¹⁵



ภาพที่ 2 แผนภาพแสดงผลของ colesevelam ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดผ่าน Farnesoid X receptor (FXR)

สำหรับกลไกของ colessevelam ที่เกี่ยวกับเมแทบอลิซึมของกลูโคส เมื่อ bile acid sequestrants ไปจับกับกรดน้ำดี ทำให้ปริมาณสะสมของกรดน้ำดี (bile acid pool) ลดลง ทำให้ลดการจับของกรดน้ำดีกับ FXR อาจจะทำให้ FXR activation ลดลง ส่งผลให้ลดการแสดงออก ของ SHP ที่ไปยับยั้ง LXR ทำให้ LXR ถูกกระตุ้นมากขึ้นส่งผลให้ระดับ

กลูโคสในเลือดลดลงได้^{7,14} โดย LXR จะไปยับยั้งการสังเคราะห์ PEPCK ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับ gluconeogenesis นอกจากนั้นการกระตุ้น LXR จะเพิ่มการสังเคราะห์ stimulating sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP1c) ในตับทำให้เพิ่มการผลิตไตรกลีเซอไรด์ ส่งผลให้ระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่มสูงขึ้น¹⁴ (ภาพที่ 3)

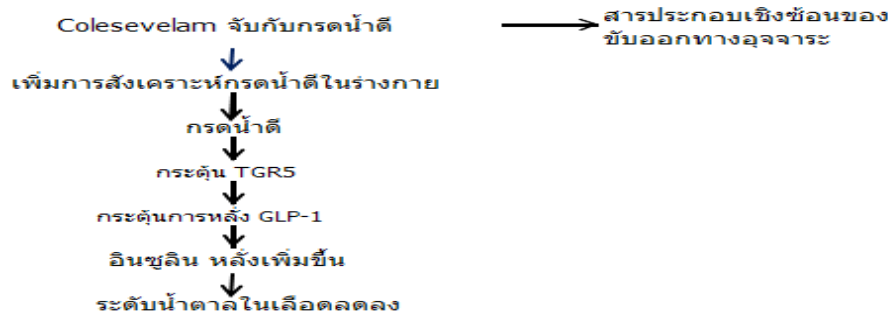


ภาพที่ 3 แผนภาพแสดงผลของ colessevelam ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดผ่าน LXR

2. G – protein coupled receptor 5 (TGR5)

เมื่อ colessevelam จับกับกรดน้ำดีได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่ไม่ถูกดูดซึมเข้าน้ำดีจะไปกระตุ้น G-protein coupled receptor ที่มีกรดน้ำดีเป็น ligand คือ TGR5 (G – protein coupling receptor ชนิดหนึ่งซึ่งมีความจำเพาะต่อกรดน้ำดี)¹¹ พบได้ในหลายเนื้อเยื่อ เช่น ไขมัน น้ำดี ตับ ลำไส้เล็ก brown adipose tissue ระบบประสาทส่วนกลาง รวมทั้ง monocytes/macrophages¹³ การจับของกรดน้ำดีกับ TGR5 นั้น จะให้ผลต่างกันไปขึ้นอยู่กับชนิดของเซลล์ เช่น กระตุ้นการหลั่ง

สร้างกาย แล้วขับออกทางอุจจาระนั้นจะทำให้กรดน้ำดีในร่างกายลดลง ซึ่งส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการสังเคราะห์กรดน้ำดีมากขึ้น กรด glucose-like peptide-1 (GLP-1) ในเซลล์ของลำไส้เล็ก ในขณะที่ที่ผิวเซลล์ brown adipose tissue จะเป็นการเพิ่มการใช้พลังงาน เป็นต้น¹¹ กรดน้ำดีจะกระตุ้น TGR5 ที่ลำไส้เล็ก ทำให้เกิดการหลั่ง GLP-1 ซึ่งมีหน้าที่ในการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินที่ตับอ่อน ทำให้ระดับอินซูลินเพิ่มขึ้นส่งผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง¹³ (ภาพที่ 4)



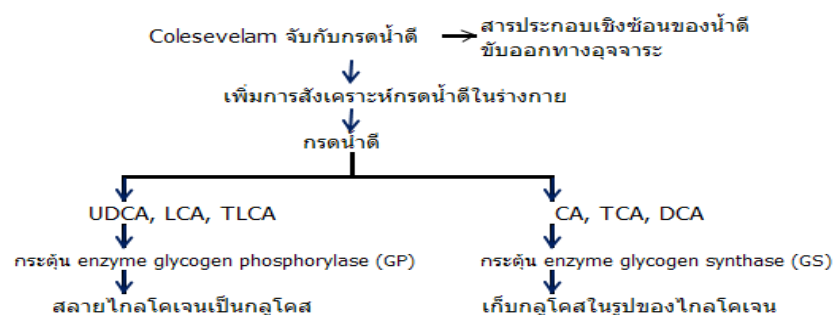
ภาพที่ 4 แผนภาพแสดงผลของ colesevelam ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดผ่าน TGR5

3. บทบาทของกรดน้ำดีต่อการสร้างและการสลายของไกลโคเจน

เมื่อ colesevelam จับกับกรดน้ำดีได้ เป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่ไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย แล้วขับออกทางอุจจาระนั้นจะทำให้กรดน้ำดีในร่างกายลดลง ซึ่งส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการสังเคราะห์กรดน้ำดีมากขึ้น กรดน้ำดีสามารถกระตุ้นเอนไซม์ glycogen phosphorylase (GP) และส่งเสริมการสลายไกลโคเจนเป็น glucose-1-phosphate แต่ในทางตรงกันข้ามก็มีรายงานว่ากรดน้ำดีสามารถกระตุ้น glycogen synthase (GS) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ไกลโคเจนอีก แสดงว่าโมเลกุลของกรดน้ำดีมีบทบาทต่อเมแทบอลิซึมของไกลโคเจน ซึ่งความแตกต่างของการกระตุ้นการสร้างไกลโคเจน

และการสลายไกลโคเจนขึ้นอยู่กับความจำเพาะของชนิดของกรดน้ำดี¹¹

กรดน้ำดี ursodeoxycholic acid (UDCA), lithocolic acid (LCA), tauroolithocholic acid (TLCA) และ taurodeoxycholic acid (TUDCA) กระตุ้น GP ได้ ในขณะที่ glycooursodeoxycholic acid (GUDCA) ไม่สามารถกระตุ้น GP ส่วน cholic acid (CA), taurocholic acid (TCA) และ deoxycholic acid (DCA) นั้นสามารถกระตุ้น GS ได้ จึงสรุปในเบื้องต้นได้ว่า cholic acid (CA), taurocholic acid (TCA) และ deoxycholic acid (DCA) สามารถกระตุ้นการสังเคราะห์ไกลโคเจนได้ในขณะที่กรดน้ำดีตัวอื่นนั้นสามารถกระตุ้นการสลายไกลโคเจน¹¹ (ภาพที่ 5)



ภาพที่ 5 แผนภาพแสดงผลของ colesevelam ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดผ่านบทบาทของกรดน้ำดีที่มีต่อเมแทบอลิซึมของไกลโคเจน

โดยสรุปจะเห็นได้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ของ colesevelam ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดน่าจะผ่านจาก 3 เส้นทางคือ (1) nuclear receptor-mediated response, (2) G – protein coupled receptor 5 (TGR5) และ (3) ผ่านบทบาทของกรดน้ำดีที่มีต่อการสร้างและการสลายของไกลโคเจน

ตัวอย่างการศึกษาวิจัยที่นำ colesevelam มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

1. การใช้ colesevelam เป็นยาเดี่ยว (monotherapy) Schwartz และคณะ¹⁶ ศึกษาการใช้ colesevelam แบบเดี่ยวในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอก พบว่าในสัปดาห์ที่ 8 ค่าเฉลี่ยของ HbA1C ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($P=0.71$)

2. การใช้ colesevelam เป็น combination therapy พบว่า มีการศึกษาที่นำ colesevelam มาใช้ร่วมกับยาอื่นๆ ดังตัวอย่างต่อไปนี้

2.1 การใช้ colesevelam ร่วมกับ metformin เดี่ยว ๆ หรือ colesevelam ร่วมกับ metformin และยารักษาโรคเบาหวานตัวอื่น

Bay และคณะ¹⁷ ศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group เป็นเวลา 26 สัปดาห์ ระหว่างเดือนสิงหาคม ค.ศ. 2004 ถึงเดือนกรกฎาคม ค.ศ. 2006 ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา และเม็กซิโก เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ colesevelam ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา metformin เดี่ยว ๆ หรือได้รับยา metformin ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานตัวอื่น ๆ แต่ยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้คือ ระดับ HbA1C เท่ากับ 7.5 - 9.5% การศึกษาทำใน

ผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 316 คน โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา colesevelam 3.75 กรัมต่อวัน ร่วมกับยา metformin เดี่ยว ๆ หรือได้รับยา metformin ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานตัวอื่น ๆ จำนวน 159 คน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยา metformin เดี่ยว ๆ หรือได้รับยา metformin ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานตัวอื่น ๆ จำนวน 157 คน วัดระดับ HbA1C ที่เปลี่ยนแปลงไปจาก baseline ในสัปดาห์ที่ 6, 12, 18 และ 26 ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา colesevelam ร่วมกับยา metformin เดี่ยว ๆ หรือได้รับยา metformin ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานตัวอื่น ๆ มีระดับ HbA1C เฉลี่ยลดลง 0.54% ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้เพียงยาหลอกร่วมกับ metformin เดี่ยว ๆ หรือกลุ่มที่ใช้ยาหลอกร่วมกับ metformin และยารักษาโรคเบาหวานตัวอื่น ๆ ($p<0.001$) และกลุ่มที่ใช้ยา colesevelam สามารถลดระดับ fasting plasma glucose (FPG) ได้ 13.9 มก./ดล แต่พบว่าผู้ป่วยมีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้น 4.7%

Rigby และคณะ¹⁸ ศึกษาเปรียบเทียบผลของยา colesevelam กับ rosiglitazone หรือ sitagliptin ในผู้ป่วยที่ใช้ metformin เป็นยารักษาเบาหวานแบบเดี่ยว ๆ อยู่เดิม การศึกษาเป็นแบบ open label pilot study เป็นเวลา 16 สัปดาห์ ระหว่างเดือนพฤษภาคม ค.ศ. 2007 ถึงเดือนเมษายน ค.ศ. 2008 ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา โคโลัมเบียและเม็กซิโก โดยผู้ป่วยจะต้องใช้ยา metformin ในขนาด 1500 - 2550 มก./วัน มาแล้วอย่างน้อย 3 เดือนแต่ไม่สามารถคุมระดับน้ำตาลในเลือด

ได้ (HbA1C อยู่ในช่วง 7-10%) ผู้ป่วยจะได้รับยาเพิ่มเติมจาก metformin คือ colesevelam 3.75 ก./วัน (57 คน) หรือ rosiglitazone 4 มก./วัน (56 คน) หรือ sitagliptin 100 มก./วัน (56 คน) พบว่า ยาทั้งสามตัวสามารถลดระดับ HbA1C ได้ โดยที่มีผู้ป่วยในกลุ่มของ rosiglitazone ที่สามารถควบคุมให้ HbA1C น้อยกว่า 7% ได้เป็นจำนวนร้อยละ 35.2 (19/54) ในขณะที่กลุ่ม sitagliptin และ colesevelam มีจำนวนผู้ป่วยที่สามารถควบคุมให้ HbA1C น้อยกว่า 7% ได้เป็นร้อยละ 27.3 (15/55) และ 17.9 (10/56) ตามลำดับ แต่กลุ่มที่ใช้ยา colesevelam จะมีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C น้อยกว่า 100 มก./ดล. สูงที่สุดเมื่อเทียบกับยากลุ่มอื่น

2.2 การใช้ colesevelam ร่วมกับอินซูลินเดี่ยวๆ หรือร่วมกับอินซูลินและยารักษาโรคเบาหวานตัวอื่น

Goldberg RB และคณะ¹⁹ ทำการศึกษาแบบ multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study โดยมีระยะเวลาในการศึกษา 16 สัปดาห์ระหว่างเดือนสิงหาคม ค.ศ. 2004 ถึง ธันวาคม ค.ศ. 2005 ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา และเม็กซิโก โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาคือผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ (HbA1C เท่ากับ 7.5-9.5%) โดยผู้ป่วยได้รับอินซูลินเดี่ยวๆ หรืออินซูลินร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานตัวอื่น ๆ กลุ่มผู้ป่วยเข้ารวมการศึกษาได้ 287 คน แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับยา colesevelam เพิ่มเติมและกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเพิ่มเติม โดยผู้ป่วย

147 คนจะได้รับยา colesevelam เพิ่มเติมในขนาด 3.75 ก./วัน ร่วมกับอินซูลินเดี่ยวๆ หรืออินซูลินร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานตัวอื่น และ 140 คนที่ได้รับยาหลอกร่วมกับอินซูลินเดี่ยว ๆ หรืออินซูลินร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานตัวอื่น ๆ ผลการศึกษาพบว่าในสัปดาห์ที่ 16 ค่าเฉลี่ยของระดับ HbA1C ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมด้วย colesevelam ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่เสริมด้วยยาหลอก ($P<0.001$) ระดับ FPG ในกลุ่มที่เสริมด้วย colesevelam ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่เสริมด้วยยาหลอกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.08$) ทั้งนี้ระดับ LDL-C และ apolipoprotein B ของกลุ่มที่เสริมด้วย colesevelam ลดลงเช่นกัน ($P<0.001$) แต่พบว่ามีระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่มขึ้น 21.5% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$)

2.3 การใช้ colesevelam ร่วมกับ sulfonylurea เดี่ยว ๆ หรือร่วมกับ sulfonylurea ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานตัวอื่น ๆ

Fonseca และคณะ²⁰ ศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study ระยะเวลาศึกษา 26 สัปดาห์ระหว่างเดือนสิงหาคม ค.ศ. 2004 ถึงเดือนสิงหาคม ค.ศ. 2006 ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ (HbA1C เท่ากับ 7.5-9.5%) โดยผู้ป่วยได้รับยา sulfonylurea เดี่ยว ๆ หรือ sulfonylurea ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานตัวอื่น ๆ เป็นระยะเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 90 วัน กลุ่มผู้ป่วยเข้ารวมการศึกษา 461 คน แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ ผู้ป่วยที่ได้รับยา

colesevelam 3.75 ก./วัน เพิ่ม เป็นจำนวน 230 คน และ อีก 231 คนที่ได้รับยาหลอกเพิ่ม ผลการศึกษาพบว่า ในสัปดาห์ที่ 26 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมด้วย colesevelam มีค่าเฉลี่ยของระดับ HbA1C ของลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่เสริมด้วยยาหลอก ($P < 0.001$) และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมด้วย colesevelam ยังพบระดับ FPG ลดลง แต่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่น ๆ

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการรวบรวมงานวิจัยต่างๆ เพื่อทำการวิจัยเชิงสังเคราะห์ (Systematic review)²¹ รวมถึงการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) เพื่อดูผลของยา colesevelam ในการรักษาโรคเบาหวาน ตัวอย่างเช่น Ooi และ Loke²² ได้วิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) เพื่อดูผลของยา colesevelam ทั้งแบบใช้เดี่ยว และใช้ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานตัวอื่น ๆ เปรียบเทียบกับยาหลอกหรือยารักษาโรคเบาหวานตัวอื่น ๆ โดยสืบค้นจากฐานข้อมูลต่างๆ จากรายงานจนถึงปีคศ.2012 พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ colesevelam ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่น ๆ สามารถลด FBS โดยมีค่า mean difference (MD) เท่ากับ -14.66 มก./ดล. (95% confidence interval (CI) -21.47 ถึง -7.84, $P < 0.0001$; จาก 4 รายงาน มีผู้ป่วย 1075 คน) และผู้ป่วยที่ใช้ยา colesevelam ร่วมกับมีค่า HbA1C ลดลงโดยค่า MD ที่ได้เท่ากับ -0.48% (95% CI -0.61 ถึง -0.36, $P < 0.00001$; จาก 5 รายงาน มีผู้ป่วย 1315 คน) โดยลด LDL-C ได้ MD เท่ากับ -12.75% (95% CI -0.6 ถึง 16.64 ถึง -8.87 $P < 0.00001$;

จาก 4 รายงาน มีผู้ป่วย 886 คน)

จากตัวอย่างรายงานการวิจัยทั้งหมดพบว่า colesevelam เมื่อให้ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานตัวอื่น ๆ สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือด FBS ได้ประมาณ 15 มก./ดล. ลด HbA1C ได้ประมาณ 0.5% ลด LDL-C ได้ประมาณ 13 % ในขณะที่เดียวกันอาจจะทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่มขึ้นได้ประมาณ 15%¹⁶⁻²²

การใช้ยา colesevelam ในการรักษาโรคเบาหวาน

ผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่าย

ยา colesevelam มีจำหน่ายในรูปแบบผง ขนาดซองละ 1.875 หรือ 3.75 กรัม และรูปแบบยาเม็ดขนาด 625 มิลลิกรัม ในชื่อการค้า Welchol® (Daiichi Sankyo, Inc.) ปัจจุบันยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย²³

ขนาดการใช้ยา^{8,24}

รับประทาน 3.75 กรัม/วัน หรือเท่ากับ 6 เม็ด รับประทานวันละ 1 ครั้ง ตอนเย็น หรือ ครั้งละ 1.875 กรัม เท่ากับ 3 เม็ด ให้วันละ 2 ครั้ง ตอนเช้าหรือตอนกลางวัน และตอนเย็น โดยไม่ต้องมีการปรับขนาดยา ในผู้ป่วยโรคตับและโรคไต

ข้อห้ามใช้^{8,24}

ห้ามใช้ยา colesevelam ในผู้ป่วยที่มีภาวะลำไส้อุดตัน ผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากกว่า 500 มก./ดล. หรือผู้ป่วยที่มีประวัติ hypertriglyceridemia induced pancreatitis และห้ามใช้ยาในกรณีที่ผู้ป่วยแพ้ยา colesevelam หรือส่วนประกอบในตำรับของยา

คำเตือน^{8,24,25}

- ยา colesvelam อาจทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น

- ยา colesvelam ลดการดูดซึมวิตามินที่ละลายในไขมัน ได้แก่วิตามิน A, D, E และ K

- การใช้ยา colesvelam อาจทำให้เกิดความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร เช่น กลืนลำบากหรืออุดตันหลอดอาหารท้องผูก จึงไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหารผิดปกติ (gastroparesis) ผู้ป่วยที่มีการผ่าตัดระบบทางเดินอาหาร หรือผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการมีภาวะลำไส้อุดตัน

- ไม่มีการศึกษาผลของยา colesvelam ในหญิงให้นมบุตร แต่เนื่องจากยาไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่ทางร่างกาย ดังนั้นจึงคาดว่าจะไม่ขับออกทางน้ำนม

- ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี จึงไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา colesvelam ในเด็ก

- ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และเป็นโรคไตร่วมด้วยพบว่า ความปลอดภัยหรือประสิทธิภาพของยาไม่แตกต่างกันระหว่าง moderate renal insufficiency (creatinine clearance น้อยกว่า 50 มล./นาที) กับ mild renal insufficiency (creatinine clearance อย่างน้อย 50 มล./นาที)

อันตรกิริยาของยา

อันตรกิริยาคู่กันของยา colesvelam กับยาอื่น เนื่องจากยาไม่ถูกดูดซึม อันตรกิริยาของยาที่เกิดจึงเกิดที่ระบบทางเดินอาหาร โดยยา colesvelam จะไปจับกับตัวยาอื่น ๆ ทำให้

ยาอื่น ๆ ถูกดูดซึมและออกฤทธิ์ได้น้อยลง²¹ เช่น glyburide, levothyroxine, phenytoin หรือ oral contraceptive ที่ประกอบด้วย ethinyl estradiol และ norethindrone ซึ่งสามารถแก้ไขได้โดยการให้รับประทานยาอื่น 1 ชั่วโมงก่อนหรือ 4 ชั่วโมงหลังจากการรับประทานยา colesvelam โดยจาก Drug interaction fact 2012 ระบุเพียง colesvelam อาจเกิดอันตรกิริยากับไทรอยด์ฮอร์โมน (significance; onset: delayed, severity: moderate, documentation suspected)²⁶

ข้อดีของยา

ไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหรือเกิดน้อยมาก และสามารถลดระดับ LDL-C ได้²⁵

ข้อเสียของยา

ต้องใช้ร่วมกับยาเบาหวานตัวอื่น ยังไม่มีการศึกษาให้เห็นถึงประโยชน์ของการใช้เป็นยาเดี่ยว การใช้ยาจะมีผลลดการดูดซึมวิตามินที่ละลายในไขมัน ได้แก่ วิตามิน A, D, E และ K อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยของยานี้คือ ท้องผูก คลื่นไส้ อาเจียน และอาหารไม่ย่อย นอกจากนี้ยา colesvelam ไม่เหมาะกับผู้ป่วยที่มีไตรกลีเซอไรด์สูงกว่า 500 มก./ดล. เพราะอาจทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่มสูงขึ้นได้

สรุป

colesvelam เมื่อใช้ร่วมกับ metformin, อินซูลิน และ sulfonylurea สามารถลดระดับ HbA1C และ FPG ได้ (ประมาณ 0.5% และ 15 มก./ดล. ตามลำดับ) ทั้งนี้เนื่องจากตัวยาคือ bile acid sequestrants จึงสามารถลดระดับ LDL-C ได้ จึงสามารถเลือกใช้ยา

colesevelam ร่วมกับยาอื่น ๆ ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงร่วมด้วย แต่ยาอาจเพิ่มระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ ต้องระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่า 500 มก./ดล.

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ญญ.ผศ.ดร. บุษบา เผ่าทองจีน ซึ่งได้ให้คำปรึกษาในเรื่องกลไกการออกฤทธิ์ของยาผ่าน receptor ต่าง ๆ

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทยในพระราชูปถัมภ์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน พ.ศ.2554. ศรีเมืองการพิมพ์. กรุงเทพฯ 2554.
2. Triplitt LC, Reasner CA. Diabetes Mellitus. In DiPiro JT., Talbert L.R., Yee G. and Matzke G. et.al. (editors) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 8th Edition. New York: The McGraw Hill; 2011.
3. Schwinghammer LT. Diabetes Mellitus In Wells B.G, Diprio JT. and Schwinghammer LT et.al. (editors). Pharmacotherapy handbook 8th Edition. New York: The McGraw Hill; 2012
4. Hackett EA, Thomas SM. Diabetes mellitus. In: Walker R and Whittlesea C. editors. Clinical pharmacy and Therapeutics. 4th ed. London: Churchill Livingstone; 2007.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012, Diabetes Care. 2012; 35 (Suppl. 1): S11-S63.
6. Brunton L, Chabner B, Knollman B, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: The McGraw Hill; 2011.
7. Sonnett TE, Levien TL, Neumiller JJ. et al. Colesevelam Hydrochloride for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Clin Ther 2009;31(2):245-259.
8. McEvoy KG, Elaine K, Snow KE, Miller J, et.al. AHFS Drug information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2009; p.1724-1726.
9. จริยา ใจใหญ่, ชำรงค์ วงษ์ช้าง. ยารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ. ข่าวสารเชียงใหม่เภสัชชนบท. 11(1) [cited 2013 March 20]. Available from: http://www.pharmacy.cmu.ac.th/dic/newsletter/newpdf/newsletter11_1/vol1.pdf
10. Piepho RW. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of agents proven to raise high-density lipoprotein cholesterol. Am J Cardiol. 2000;86(suppl):35L-40L.
11. ชัยสิทธิ์ สิทธิเวช. การสื่อสารสัญญาณเซลล์ของกรดน้ำดี. วารสารวิทยาศาสตร์บูรพา. 2553;15(2):107-15.

12. Levy P. Bile acid sequestrants in type 2 Diabetes. US Endocrinology. 2008; 34-37. [cited 2013 March 20]. Available from: <http://www.touchendocrinology.com/articles/bile-acid-sequestrants-type-2-diabetes>
13. Staels B, Fonseca VA. Bile Acids and Metabolic Regulation (Mechanisms and clinical responses to bile acid sequestration). Diabetes care. 2009; 32 (Suppl 2): S237-S245.
14. Takebayashi K, Aso Y, Inukai T. Role of bile acid sequestrants in the treatment of type 2 diabetes. World J Diabetes. 2010;5;146-152.
15. สุรวุฒิ วัฒนา. Liver X Receptors: เป้าหมายใหม่ในการรักษาโรคหลอดเลือดแดงแข็ง. วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ. 2549;11(2): 146-152.
16. Schwartz SL, Lai Y-L, Xu J et al. The effect of colestevam hydrochloride on insulin sensitivity and secretion in patients with type 2 diabetes: a pilot study. Metabolic Syndrome and Related Disorders 2010;8(2):179–188.
17. Bay HE, Goldberg RB, Truitt KE, Jones MR. Colesevelam hydrochloride therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin. Arch Intern Med. 2008; 168(18):1975-83.
18. Rigby SP, Handelsman Y, Lai YL, et.al. Effects of colestevam, rosiglitazone, or sitagliptin on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin monotherapy. Endocr Pract. 2010; 16(1):53-63.
19. Goldberg RB, Fonseca VA, Truitt KE, Jones MR. Efficacy and safety of colestevam in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control receiving insulin-based therapy. Arch Intern Med. 2008;168:1531-1540.
20. Fonseca VA, Rosenstock J, Wang AC, et al. Colesevelam HCl improves glycemic control and reduces LDL cholesterol in patients with inadequately controlled type 2 Diabetes on sulfonylurea-based therapy. Diabetes Care. 2008; 31:1479-1484.
21. Brunetti L, Hermes-DeSantis ER. The role of colestevam hydrochloride in hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. Ann Pharmacother. 2010;44(7-8):1196-1206.
22. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012. (12). No: CD009361.DOI:10.1002/14651858.CD009361.pub2.

23. Fun LF, Evangelista FL, Labandilo LD, et.al. MIMS Thailand 2013. [updated 2013 cited 2013 April 2]. Available from <http://www.mims.com/Thailand/drug/search/Welchol>
24. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug Information Handbook, 20th ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc; 2011.
25. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, et.al. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet*. 2011;378:182–197.
26. Tatro DS. Drug Interaction Facts. Missouri: Wolters Kluwer Health; 2012.

คำถาม

1. ยาในข้อใดต่อไปนี้เป็นยาที่จัดอยู่ในกลุ่ม insulin secretagogues

- 1) Acarbose
- 2) Pioglitazone
- 3) Repaglinide
- 4) Sitagliptin
- 5) Exenatide

2. colesevelam เป็นยาที่จัดอยู่ในกลุ่มใด

- 1) ยาลดไขมันกลุ่ม fibrate
- 2) ยาลดไขมันกลุ่ม bile acid sequestrants
- 3) ยาในกลุ่มเพิ่ม HDL
- 4) ยารักษาเบาหวานในกลุ่ม new generation sulfonylureas
- 5) ยารักษาเบาหวานในกลุ่ม Alpha-glucosidase inhibitors

3. colesevelam เป็นยาที่จัดอยู่ใน Pregnancy category ใด

- 1) A
- 2) B
- 3) C
- 4) D
- 5) X

4. ข้อใดผิดเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของยา colesevelam ที่ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง

- 1) ลดการสร้างกลูโคสที่ตับ ผ่านกลไกของกรดน้ำดีไปกระตุ้น Farnesoid X receptor (FXR)
- 2) colesevelam รวมตัวกับกรดน้ำดี กระตุ้น Liver X receptor (LXR) ทำให้กลไก gluconeogenesis ลดลง
- 3) ผ่านกลไกของกรดน้ำดีกระตุ้น G-protein coupled receptor ทำให้อินซูลินหลังเพิ่มขึ้น
- 4) ผ่านกลไกของกรดน้ำดีเช่น Taurocholic acid (TCA) ที่เพิ่มขึ้นจะทำให้มีการสังเคราะห์ glycogen สูงขึ้น
- 5) colesevelam รวมตัวกับกรดน้ำดี จะยับยั้งการดูดซึมกลูโคสเข้าสู่กระแสเลือด

5. กลไกที่กระตุ้นน้ำดีกระตุ้น TGR5 ที่ลำไส้เล็กคาดว่าจะทำให้เกิดผลอย่างไร

- 1) ทำให้เกิดการรวมตัวเป็น complex ของกรดน้ำดีแล้วขับน้ำตาลออกทางอุจจาระ
- 2) ยับยั้งการสร้างเอนไซม์ phosphoenolpyruvate carboxykinase ทำให้การสร้างกลูโคสที่ตับน้อยลง
- 3) กระตุ้นการหลั่ง GLP-1 ทำให้อินซูลินหลั่งเพิ่มขึ้น
- 4) กระตุ้นเอนไซม์ glycogen synthase ทำให้กลูโคสเปลี่ยนเป็นไกลโคเจนมากขึ้น
- 5) ไม่มีข้อใดถูก

6. ข้อใดต่อไปนี้เป็นข้อดีของการใช้ยา colesevelam ในการรักษาโรคเบาหวาน

- 1) ไม่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หรือเกิดน้อย
- 2) เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ใช้อินซูลินไม่ได้ผล
- 3) มีประโยชน์ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับ HDL ต่ำกว่าปกติ
- 4) ปรับขนาดยาตามระดับน้ำตาลที่เพิ่มมากขึ้นได้สะดวก
- 5) ใช้ได้ดีในผู้ป่วยที่มีปัญหาความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร

7. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการใช้ colesevelam

- 1) สามารถใช้ยานี้ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปีได้อย่างปลอดภัย
- 2) สามารถใช้ยานี้ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับไขมันในเลือดสูงเพราะยาจะช่วยลดระดับไตรกลีเซอไรด์
- 3) ยาขับออกทางน้ำนมต้องระวังการให้ยาในหญิงให้นมบุตร
- 4) ยาจะลดการดูดซึมของวิตามินที่ละลายในไขมัน
- 5) ยานี้มีจำหน่ายในรูปยาเม็ดใช้รับประทานเท่านั้น

8. ขนาดของยา colesevelam ที่ใช้ในการรักษาโรคเบาหวานคือเท่าใด

- 1) 3.75 ก./วัน
- 2) 3.75 มก./กก./วัน
- 3) 625 มก./กก./วัน
- 4) 625 ก./วัน
- 5) ไม่มีข้อใดถูก

9. ข้อใดเป็นการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา colesevelam ในผู้ป่วยเบาหวานแล้วได้ผล ไม่แตกต่าง จากยาหลอก

- 1) การใช้เป็นยาเดี่ยว
- 2) การใช้ colesevelam ร่วมกับอินซูลิน
- 3) การใช้ colesevelam ร่วมกับ metformin
- 4) การใช้ colesevelam ร่วมกับ sulfonylurea
- 5) การใช้ colesevelam เปรียบเทียบกับ rosiglitazone หรือ sitagliptin เมื่อให้ร่วมกับ metformin

10. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ colesevelam

- 1) American Diabetes Association ให้การรับรองว่า colesevelam เป็นยาที่ใช้รักษาโรคเบาหวานได้ในปี คศ.2008
- 2) colesevelam ไม่เหมาะกับผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่า 500 มก./ดล.
- 3) ต้องปรับลดขนาดยา colesevelam ในผู้ป่วยโรคตับ
- 4) ต้องปรับลดขนาดยา colesevelam ในผู้ป่วยโรคไต
- 5) colesevelam สามารถรับประทานพร้อมกับยา oral contraceptive ได้โดยไม่พบอันตรกิริยาใดๆ