

Alirocumab: ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม PCSK9 inhibitor

พิชญ์ภา พยุงพันธ์, ภ.บ.*

บทคัดย่อ

Alirocumab เป็นยาในกลุ่ม PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitor ซึ่งได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2015 เป็นยาลดไขมันคอเลสเตอรอลกลุ่มใหม่ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ PCSK9 มีผลทำให้ลดการทำลาย LDL receptor ในเซลล์ตับและเพิ่มการเก็บกลับของ LDL-C เข้ามาในเซลล์ตับเพื่อทำลาย ส่งผลให้ LDL-C ในกระแสเลือดลดลง มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ใหญ่ที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงชนิดปฐมภูมิเพื่อลด LDL-C โดยอาจใช้เป็นยารักษาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นๆ เช่น statin หรือ ezetimibe นอกจากนี้ยังมีข้อบ่งใช้ใหม่ที่ได้รับการอนุมัติเพิ่มเติมจาก US FDA ในปี ค.ศ. 2019 คือ ใช้ในการลดความเสี่ยงในการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายโรคหลอดเลือดสมอง และภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลในผู้ใหญ่ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด จากการรวบรวมงานวิจัยที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา alirocumab เทียบกับ placebo หรือ ezetimibe พบว่า alirocumab มีประสิทธิภาพในการลด LDL-C ได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อย ได้แก่ อาการคันและการเกิดปฏิกิริยาบริเวณตำแหน่งที่ฉีดยา หากเปรียบเทียบด้านความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลพบว่ายา alirocumab มีความคุ้มค่าน้อยเมื่อเทียบกับยาราคาของปี ค.ศ. 2018 แต่ในเดือนกุมภาพันธ์ ค.ศ. 2019 ได้มีประกาศลดราคาของ alirocumab ลงร้อยละ 60 ซึ่งอาจจะทำให้ยามีความคุ้มค่ามากขึ้นเมื่อเทียบกับประสิทธิภาพในการรักษาและเพิ่มโอกาสเข้าถึงยาของผู้ป่วยมากขึ้น

คำสำคัญ: ยาลดไขมันในเลือด, alirocumab, PCSK9 inhibitor, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor

บทนำ¹⁻⁴

ร่างกายมีไขมันที่สำคัญอยู่หลายชนิด เช่น ไตรกลีเซอไรด์ คอเลสเตอรอลและ phospholipid โดยในกระแสเลือดไขมันอยู่ในสภาวะที่เป็นอนุภาคที่เรียกว่า ไลโปโปรตีน เกิดจากการรวมตัวของไขมันกับโปรตีน ซึ่งสามารถแบ่งไลโปโปรตีนเป็น 5 ชนิดตามความหนาแน่นของอนุภาค ได้แก่ chylomicrons, very low density lipoproteins (VLDL), intermediate density

lipoproteins (IDL), low density lipoproteins cholesterol (LDL-C), high density lipoproteins cholesterol (HDL-C) ลักษณะเฉพาะของไลโปโปรตีนแต่ละชนิดนั้นแสดงไว้ใน ตารางที่ 1

Chylomicrons เป็นไลโปโปรตีนที่มีขนาดใหญ่ที่สุด แต่มีความหนาแน่นน้อยที่สุด สร้างจากเซลล์บุทางเดินอาหาร ทำหน้าที่ขนส่งไตรกลีเซอไรด์ไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ และทำหน้าที่ขนส่งไตรกลีเซอไรด์ที่มาจากอาหาร

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ตารางที่ 1 ลักษณะเฉพาะของไลโปโปรตีนชนิดต่างๆ⁴

ชนิด	ความหนาแน่น (กรัม/มิลลิลิตร)	ไขมันที่เป็น ส่วนประกอบหลัก	อัตราส่วนระหว่าง ไตรกลีเซอไรด์ต่อ คอเลสเตอรอล	แหล่งสังเคราะห์
Chylomicrons remnants	<< 1.006	ไตรกลีเซอไรด์และ คอเลสเตอรอลจากอาหาร	10:1	ลำไส้
Very low density lipoproteins (VLDL)	<1.006	ไตรกลีเซอไรด์ที่สร้าง จากตับ	5:1	ตับ
Intermediate density lipoproteins cholesterol (IDL-C)	1.006-1.019	ไตรกลีเซอไรด์ที่สร้าง จากตับและ cholesteryl esters*	1:1	แปรสภาพมาจาก VLDL
Low density lipoproteins cholesterol (LDL-C)	1.019-1.063	cholesteryl esters*	น้อยมาก	แปรสภาพมาจาก VLDL
High density lipoproteins cholesterol (HDL-C)	1.063-1.21	cholesteryl esters*	น้อยมาก	ลำไส้ ตับ plasma

*cholesteryl esters คือ คอเลสเตอรอลที่เชื่อมต่อกับกรดไขมันด้วยพันธะ ester

ไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ โดยไตรกลีเซอไรด์ใน chylomicrons จะถูกสลายด้วย lipoprotein lipase (LPL) โดยมี apoprotein-CII เป็น cofactor ทำให้ได้เป็นกรดไขมันอิสระสะสมไว้ในเนื้อเยื่อไขมัน

Very low-density lipoproteins (VLDL) เป็นไลโปโปรตีนที่สร้างจากตับ ทำหน้าที่ขนส่งไตรกลีเซอไรด์ที่สร้างจากตับ ไปสู่เนื้อเยื่อส่วนปลาย VLDL จะถูกสลายด้วย lipoprotein lipase (LPL) โดยมี apoprotein-CII เป็น cofactor ได้เป็น IDL และ LDL-C ตามลำดับ

Low density lipoproteins cholesterol (LDL-C) เป็นไลโปโปรตีนที่มีแกนกลางเป็น cholesteryl esters คือ คอเลสเตอรอลที่เชื่อมต่อกับกรดไขมันด้วยพันธะ ester ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักอยู่ตรงแกนกลาง การกำจัด LDL-C จากเลือดประมาณร้อยละ 50 เกิดขึ้นโดยอาศัย LDL receptor นำ LDL-C เข้าสู่เซลล์ตับจากกระบวนการ receptor-mediated endocytosis จากนั้น cholesteryl esters จะถูกสลายได้เป็นคอเลสเตอรอลอิสระแล้วนำไปใช้ประโยชน์ต่อไป

High density lipoproteins cholesterol

(HDL-C) เป็นไลโปโปรตีนที่สร้างจากตับและลำไส้ มีหน้าที่สำคัญหลายอย่าง เช่น เป็นแหล่งสะสม apoprotein-CII และ apoprotein-E ซึ่งสามารถเคลื่อนย้ายไปยัง chylomicrons และ VLDL เพื่อให้ apoprotein-CII กระตุ้น lipoprotein lipase ให้สลายไตรกลีเซอไรด์ นอกจากนี้ยังมีบทบาทในการช่วยกำจัดคอเลสเตอรอลอิสระเปลี่ยนเป็น cholesteryl esters แล้วบรรจุเข้าไปในแกนกลางของ HDL-C ซึ่งกระบวนการกำจัดคอเลสเตอรอลอิสระจากเยื่อหุ้มเซลล์ของ macrophages และ foam cell ที่อยู่บริเวณผนังหลอดเลือดมีส่วนสำคัญในการลดการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง

ความผิดปกติของไลโปโปรตีนในเลือดเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น ความผิดปกติในการสังเคราะห์ไลโปโปรตีน การขนส่งหรือสลาย เป็นต้น โดยสามารถจำแนกความผิดปกติเป็น 2 สาเหตุ ได้แก่

1. **Hypolipoproteinemia** คือ ภาวะที่ร่างกายมีระดับไลโปโปรตีนในเลือดต่ำกว่าปกติซึ่งพบไม่บ่อยและมีความสำคัญทางคลินิกค่อนข้างน้อย

2. **Hyperlipoproteinemia** คือ ภาวะที่ร่างกาย

มีระดับไลโปโปรตีนในเลือดสูงกว่าปกติ ซึ่งอาจแบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อย คือ

2.1 Familial hyperlipoproteinemia

เป็นภาวะที่มีผลมาจากความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของไลโปโปรตีนโดยตรงซึ่งมักเกิดจากกรรมพันธุ์ การจำแนกมีหลายวิธีซึ่งหากแบ่งตามสาเหตุของการเกิดโรคและพยาธิสรีรวิทยาสามารถแบ่งออกเป็นประเภทต่าง ๆ ดังที่สรุปในตารางที่ 2

2.2 Secondary hyperlipoproteinemia

เป็นภาวะที่ระดับไลโปโปรตีนในเลือดสูงขึ้นจากผลของโรค ภาวะความผิดปกติต่างๆ ของร่างกาย ฤทธิ์ของยา หรือฮอร์โมน เช่น โรคไต โรคตับ โรคเบาหวาน การดื่มแอลกอฮอล์ และภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ เป็นต้น

ความผิดปกติของไขมันในเลือดและปัจจัยร่วมอื่นๆ เช่น การสูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง น้ำตาลในเลือดสูง ภาวะน้ำหนักเกิน เป็นต้น มีผลนำไปสู่การเกิดหลอดเลือด

แดงแข็ง (atherosclerosis) ซึ่งทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้น การควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่างๆ รวมถึงการควบคุมระดับไขมันในเลือดให้อยู่ในระดับเหมาะสมจึงเป็นสิ่งสำคัญในการลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้

กลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในปัจจุบัน^{2,4-7}

1. Niacin (nicotinic acid)

ยา niacin หรือ nicotinic acid เป็นวิตามินที่ละลายน้ำ (vitamin B₃) สามารถให้โดยการรับประทานได้ มีประสิทธิภาพในการลดไตรกลีเซอไรด์ ได้ร้อยละ 20-50 ลด LDL-C ได้ร้อยละ 5-25 และสามารถเพิ่ม HDL-C ได้ร้อยละ 10-25

กลไกการออกฤทธิ์เกิดจากการที่ยาไปยับยั้งการปล่อย non-esterified fatty acids (NEFAs) จาก

ตารางที่ 2 ประเภทของภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ³

ประเภท	ส่วนที่เกิดความผิดปกติ	ชนิดของไลโปโปรตีนที่สูงขึ้น	Phenotype
Familial Chylomicronemia	LPL-deficiency, Apo C-II deficiency	Chylomicrons	Type-I
Familial hypertriglyceridemia	unknown	VLDL occasionally Chylomicrons	Type IV Occasionally V
Familial dysbetalipoproteinemia	Abnormal Apo-E	VLDL and Chylomicrons remnants	Type III
Familial combined hyperlipidemia	unknown	VLDL and LDL	Type IIb Sometime IIa or IV rarely V
Familial hepatic lipase deficiency	Hepatic lipase	VLDL remnants	Type III deficiency
Familial hypercholesterolemia	LDL-receptor	LDL	Type II
Familial defective apoB-100	Abnormal apo B-100	LDL	Type IIa
Autosomal recessive hypercholesterolemia	ARH gene	LDL	Type IIa
Autosomal dominant hypercholesterolemia	PCSK9 gene	LDL	Type IIa

Apo = Apoprotein, ARH = Autosomal Recessive Hypercholesterolemia, LDL= low density lipoproteins cholesterol, LPL = lipoprotein lipase, PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor, VLDL = Very low density lipoproteins

adipose tissue ทำให้มีระดับ NEFAs ในเลือดลดลง ลดการเก็บกลับ NEFAs มาที่ตับและลดการสังเคราะห์ ไตรกลีเซอไรด์ในตับ ส่งผลให้ตับสร้าง VLDL ได้ลดลง ดังนั้นจึงมีผลทำให้ LDL-C ลดลงด้วย นอกจากนี้ยังมี ผลยับยั้งการกำจัด apoprotein-AI ทำให้มี HDL-C เพิ่มขึ้น

ยาในกลุ่มนี้มีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาก่อน ข้างมากที่พบบ่อยและเป็นปัญหาสำหรับผู้ป่วย คือ อาการ ผิวน้ำแดงและร้อนวูบวาบ อาการคันของผิวหนัง ซึ่ง อาการดังกล่าวมักเกิดขึ้นเมื่อใช้ยา immediate-released niacin แต่จะเกิดน้อยกว่าเมื่อใช้รูปแบบ sustained-release niacin หรือ extended-release niacin อาการ ทางผิวหนังที่เกิดขึ้นมักจะลดน้อยลงไปเมื่อได้รับยาไป ระยะเวลานานหนึ่ง

2. Bile acid sequestering agent

ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ cholestyramine ซึ่งเป็น polymeric cationic exchange resins ขนาดใหญ่ ที่ไม่ละลายน้ำแต่สามารถจับกับกรดน้ำดีในลำไส้เกิด เป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่ไม่สามารถดูดซึมได้ ซึ่งสาร ประกอบเชิงซ้อนนี้จะถูกขับออกทางอุจจาระ จึงทำให้ ต้องเพิ่มการสร้างกรดน้ำดีจากคอเลสเตอรอลในเซลล์ ตับ ทำให้เพิ่มการนำ LDL-C เข้าสู่ตับและมีผลให้ LDL-C ในเลือดลดลง ยาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพลด LDL-C ได้ ร้อยละ 15-30 และ ลดไตรกลีเซอไรด์ ได้ร้อยละ 20

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ ท้องผูก คลื่นไส้ อาเจียน (เพราะยามีกลิ่นเหม็น) อาหารไม่ย่อย ริดสีดวงทวาร จึงควรแนะนำให้ดื่มน้ำมากๆ และอาจทำ ให้เกิดการสูญเสียวิตามินที่ละลายในไขมันจึงควรให้ วิตามินเสริมด้วย

ยาในกลุ่มนี้ขัดขวางการดูดซึมยาชนิดอื่นได้ ดังนั้นควรรับประทานยาชนิดอื่นก่อน อย่างน้อย 1 ชั่วโมง ก่อนรับประทาน cholestyramine หรือ อย่างน้อย 2 ชั่วโมงหลังรับประทาน cholestyramine

3. Fibric acid และอนุพันธ์ (Fibrates)

ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ gemfibrozil และ fenofibrate ออกฤทธิ์กระตุ้น peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR- α) ซึ่งเป็น hormone-activated nuclear factor ทำให้เพิ่มการ oxidation กรดไขมันอิสระในตับ ลดการสังเคราะห์ ไตรกลีเซอไรด์ จากตับและเพิ่มการทำงานของ lipoprotein lipase (LPL) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ควบคุมการสลายไตรกลีเซอไรด์ และ phospholipids จาก VLDLs และ chylomicrons มีผลทำให้ลดระดับไตรกลีเซอไรด์ในกระแสเลือด และยังมีผลยับยั้งการสร้าง apoprotein-CIII ซึ่งทำให้ ลดกระบวนการสลาย triglyceride-rich lipoproteins นอกจากนี้ยังเพิ่มระดับ HDL-C และเพิ่มการสร้าง apoprotein-AI และ apoprotein-AII ซึ่งเป็นส่วน ประกอบหลักของ HDL-C อีกด้วย มีข้อบ่งใช้ในการ รักษาไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงที่เกิดจากมี VLDL-C สูง นอกจากนี้ยังใช้ในผู้ที่มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง จากการได้รับยาด้านไวรัสกลุ่ม protease inhibitors ยา กลุ่มนี้มีประสิทธิภาพลดไตรกลีเซอไรด์ ได้ร้อยละ 20-50 เพิ่ม HDL-C ได้ร้อยละ 10-25

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา คือ ผื่นผิวน้ำ ลมพิษ ผื่นบวม ปวดกล้ามเนื้อ เหนื่อย ปวดศีรษะ โลหิตจาง น้ำในถุงน้ำดี เป็นต้น และมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ ตับและไตบกพร่อง

4. HMG-CoA reductase inhibitors หรือ statin

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase) ซึ่งเป็น rate-limiting step ในกระบวนการชีวสังเคราะห์ของคอเลสเตอรอล โดย ออกฤทธิ์เป็นตัวยับยั้งแบบแข่งขันของเอนไซม์ HMG-CoA reductase เมื่อเอนไซม์นี้ถูกยับยั้ง เซลล์จะดึง คอเลสเตอรอลจาก LDL-C มาใช้แทน โดยอาศัย LDL

receptor ในตับเป็นตัวนำ LDL-C ในเลือดเข้าเซลล์ ผลคือทำให้มีการใช้ LDL-C ในเลือดมากขึ้น ทำให้ปริมาณ LDL-C ในเลือดลดลง

อาการไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่มนี้ คือ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ นอนไม่หลับ ปวดกล้ามเนื้อ ระดับ alkaline phosphatase, transaminase, creatine kinase เพิ่มขึ้น ผู้ที่รับประทานยาในกลุ่มนี้ควรรับการตรวจการทำงานของตับเป็นระยะๆ

ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin ซึ่งสามารถจัดเป็นกลุ่มตามประสิทธิภาพในการลด LDL-C ได้ดังแสดงในตารางที่ 3

5. Cholesterol absorption inhibitors

ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ ezetimibe สามารถลด LDL-C ได้ร้อยละ 13-20 ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอลจากลำไส้เล็ก โดยมีตำแหน่งออกฤทธิ์อยู่ที่ Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) ซึ่งเป็น sterol transporter ที่ทำหน้าที่ควบคุมการดูดซึมคอเลสเตอรอลและ phytosterols เมื่อเกิดการยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอล ทำให้การส่งคอเลสเตอรอลจากลำไส้เล็กไปยังตับลดลง ทำให้คอเลสเตอรอลในตับมี

น้อย มีผลให้เพิ่มการนำคอเลสเตอรอลในเลือดมาใช้มากขึ้น จึงทำให้ลดคอเลสเตอรอลในเลือดได้ อาการไม่พึงประสงค์ของยา ได้แก่ ท้องเสีย เพื่อย ไอ ปวดกล้ามเนื้อ เป็นต้น

ยากลุ่มใหม่ที่ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

กลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ในปัจจุบันที่กล่าวมาข้างต้นนั้นแต่ละกลุ่มมีประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแตกต่างกัน ยาบางกลุ่มมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยบางประเภท เช่น ผู้ที่มีภาวะตับและไตบกพร่อง ยาบางชนิดเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาได้ จึงมีการคิดค้นยาใหม่ๆ เพื่อใช้ในการใช้ลดไขมันในเลือดผิดปกติ ซึ่งล่าสุดมีการค้นพบยาลดไขมันในเลือดกลุ่มใหม่ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างจากเดิม โดยยา กลุ่มใหม่ออกฤทธิ์ยับยั้งที่เอนไซม์ PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)

การค้นพบยีนและหน้าที่ของ PCSK9¹⁰⁻¹¹

ในปี ค.ศ. 2003 ได้มีการค้นพบเอนไซม์ PCSK9 เป็นครั้งแรกโดยพบอยู่บริเวณ LDL receptor ในตับ ซึ่งจะถูกกระตุ้นให้ทำงานโดยยีน PCSK9 และในปีเดียวกันมีรายงานเกี่ยวกับผู้ที่มีความผิดปกติของยีน PCSK9

ตารางที่ 3 ชนิดของยาในกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors หรือ statin ตามประสิทธิภาพในการลด LDL-C⁷

กลุ่มที่มีความแรงสูง	กลุ่มที่มีความแรงปานกลาง	กลุ่มที่มีความแรงต่ำ
ลด LDL-C ได้มากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 50	ลด LDL-C ได้ร้อยละ 30-49	ลด LDL-C น้อยกว่า ร้อยละ 30
Atorvastatin ขนาดใช้ยา 40 และ 80 มิลลิกรัม	Atorvastatin ขนาดใช้ยา 10 และ 20 มิลลิกรัม	
Rosuvastatin ขนาดใช้ยา 20 และ 40 มิลลิกรัม	Rosuvastatin ขนาดใช้ยา 5 และ 10 มิลลิกรัม	
	Simvastatin ขนาดใช้ยา 20-40 มิลลิกรัม	Simvastatin ขนาดใช้ยา 10 มิลลิกรัม
	Pravastatin ขนาดใช้ยา 40 และ 80 มิลลิกรัม	Pravastatin ขนาดใช้ยา 10-20 มิลลิกรัม
	Lovastatin ขนาดใช้ยา 40 และ 80 มิลลิกรัม	Lovastatin ขนาดใช้ยา 40 และ 80 มิลลิกรัม
	Fluvastatin XL ขนาดใช้ยา 80 มิลลิกรัม	Fluvastatin ขนาดใช้ยา 20-40 มิลลิกรัม
	Fluvastatin ขนาดใช้ยา 40 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	
	Pitavastatin ขนาดใช้ยา 1-4 มิลลิกรัม	

ปกติที่มีสาเหตุจากพันธุกรรมที่มีการกลายพันธุ์ของยีน PCSK9 แบบทำงานมากขึ้นทำให้ LDL receptor ในตับลดลงและมี LDL-C ในกระแสเลือดสูงขึ้น

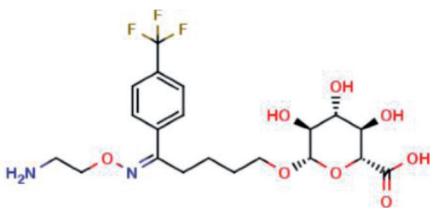
ต่อมาในปี ค.ศ. 2006 มีการค้นพบการกลายพันธุ์ของยีน PCSK9 แบบทำงานน้อยลง ทำให้มี LDL receptor ในตับมากขึ้น ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ชนิดนี้ตรวจพบระดับ LDL-C ต่ำและมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดต่ำ ทำให้ PCSK9 กลายเป็นเป้าหมายที่สำคัญในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง

จนกระทั่งในปี ค.ศ. 2015 องค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาได้ขึ้นทะเบียนยาลดไขมันคอเลสเตอรอลกลุ่มใหม่ที่ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ PCSK9 มีผลทำให้ลดการทำลาย LDL receptor และเพิ่มการเก็บกลับของ LDL-C เข้ามาในตับเพื่อทำลาย ทำให้ LDL-C ในกระแสเลือดลดลง ในบทความนี้จะให้ข้อมูลของยา alirocumab ซึ่งเป็นยาลดไขมันคอเลสเตอรอลกลุ่มใหม่ที่ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ PCSK9

ยา alirocumab

ข้อมูลทั่วไป⁸⁻⁹: alirocumab มีจำหน่ายในประเทศไทยในชื่อการค้า คือ Praluent®

สูตรโมเลกุล⁹: $C_{6472}H_{9996}N_{1736}O_{2032}S_{42}$



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยา alirocumab⁹

รูปแบบยา:

ผลิตภัณฑ์ยาฉีดที่เป็นสารละลายใส ไม่มีสีถึงสี

เหลืองอ่อน มี 4 รูปแบบ ดังนี้

- ยาฉีดรูปแบบปากกาที่บรรจุยาพร้อมฉีดยา (solution for injection in pre-filled pen) ขนาด 75 มิลลิกรัม

- ยาฉีดรูปแบบปากกาที่บรรจุยาพร้อมฉีดยา (solution for injection in pre-filled pen) ขนาด 150 มิลลิกรัม

- ยาฉีดรูปแบบกระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีดยา (solution for injection in pre-filled syringe) ขนาด 75 มิลลิกรัม

- ยาฉีดรูปแบบกระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีดยา (solution for injection in pre-filled syringe) ขนาด 150 มิลลิกรัม

ส่วนประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์:

- Histidine (8 มิลลิโมล/ลิตร ในยาขนาด 75 มิลลิกรัม และ 6 มิลลิโมล/ลิตร ในยาขนาด 150 มิลลิกรัม)

- Polysorbate 20 (0.1 มิลลิกรัม)

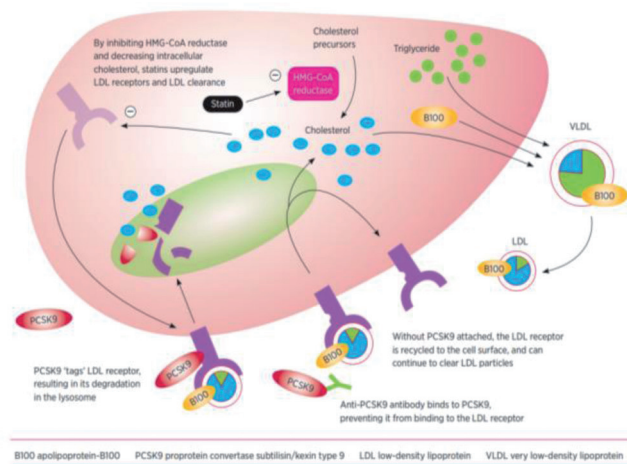
- Sucrose (100 มิลลิกรัม)

- Water for Injection USP ที่มี pH 6.0

เภสัชพลศาสตร์¹⁰⁻¹¹

PCSK9 เป็นโปรตีนกลุ่ม proprotein convertase ถูกกระตุ้นการทำงานโดยยีน PCSK9 ที่อยู่ในตับ โดยเมื่อ PCSK9 จับกับ LDL receptor บนผิวของเซลล์ จะทำให้เกิดการทำลาย LDL receptor

ยา alirocumab เป็น monoclonal antibody ของมนุษย์ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ PCSK9 ทำให้มี PCSK9 ไปจับกับ LDL receptor น้อยลง ดังนั้น LDL receptor จึงถูกทำลายน้อยลงและสามารถเพิ่มการเก็บกลับของ LDL-C เข้ามาในตับเพื่อทำลาย มีผลให้ LDL-C ในกระแสเลือดลดลง (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitor¹⁰

เภสัชจลนศาสตร์⁸

การดูดซึมยา

หลังฉีดยา alirocumab เข้าชั้นใต้ผิวหนังขนาด 75 และ 150 มิลลิกรัม จะได้ความเข้มข้นสูงสุดในเลือดหลังฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง (t_{max}) ประมาณ 3-7 วัน และเมื่อฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังบริเวณหน้าท้อง แขนส่วนบนหรือที่อื่นๆ ที่ใกล้เคียงกันพบว่ามีความชีวปริมาณการออกฤทธิ์ร้อยละ 85 และระดับยาคงที่หลังจากให้ยาไป 2-3 ครั้ง

การกระจายยา

หลังจากฉีดยา alirocumab เข้าหลอดเลือดดำพบว่า มีปริมาตรการกระจายตัว 0.04-0.05 ลิตรต่อกิโลกรัม

การเปลี่ยนแปลงสภาพยา

ยา alirocumab ไม่ต้องผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมผ่าน cytochrome P450 หรือ transporter proteins เช่น P-glycoprotein, organic-anion-transporting polypeptide เนื่องจากยา alirocumab เป็นโปรตีนชนิดหนึ่ง ที่จะย่อยสลายกลายเป็นเปปไทด์สายสั้นและกรดอะมิโน

การขจัดยา

การกำจัดยามี 2 ทาง คือ ถ้าระดับยาไม่สูงมาก

ยาจะถูกกำจัดโดยไปจับกับตำแหน่งออกฤทธิ์ คือ ไปจับกับ PCSK9 หากมีระดับยาสูงจะถูกกำจัดผ่านทาง proteolytic pathway และพบว่าในผู้ป่วยที่ฉีดขนาด 75 หรือ 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ยาจะมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 17-20 วัน แต่เมื่อให้ยา alirocumab ร่วมกับ statin พบว่า ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของยา alirocumab ลดลงเหลือ 12 วัน โดยไม่มีผลทางคลินิกและไม่ต้องปรับขนาดยา

ปฏิกริยาระหว่างยา¹²

ผลของยา alirocumab ต่อยาอื่นๆ

เนื่องจากยา alirocumab เป็น ผลิตภัณฑ์ทางชีวภาพจึงไม่มีผลทางเภสัชจลนศาสตร์ ต่อยาอื่นๆ และไม่มีผลต่อ cytochrome P450

ผลของยาอื่นๆ ต่อยา alirocumab

ยาลดไขมันกลุ่ม statin และยาลดไขมันกลุ่มอื่นๆ มีผลเพิ่มการผลิต PCSK9 ซึ่งเป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยา alirocumab เมื่อให้ยา alirocumab ร่วมกับ statin, ezetimibe, และ fenofibrate จึงมีผลทำให้ลดการจับระหว่างยา alirocumab กับ PCSK9 โดยลดลงร้อยละ 40, 15, และ 35 ตามลำดับ แต่อย่างไร

ก็ตามประสิทธิภาพในการลด LDL-C ยังคงไม่เปลี่ยนแปลง หากให้ยาแบบทุก 2 สัปดาห์

การศึกษาทางคลินิก

งานวิจัยที่ 1 The ODYSSEY LONG TERM¹³

เป็นงานวิจัยที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา alirocumab รูปแบบงานวิจัยเป็น multicenter, double-blind, placebo-controlled trial เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 ศึกษาในประชากรจำนวน 2,341 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ยา alirocumab 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 1,533 คน กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab จำนวน 788 คน ผู้เข้าร่วมการวิจัยมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร โดยทำการวิจัยแบบ add-on therapy คือ ให้ยา alirocumab เสริมจากยาเดิมที่ผู้ป่วยเคยได้รับ เช่น ยาลดไขมันกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ทนได้ หรืออาจให้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นๆ งานวิจัยใช้ระยะเวลาทั้งหมด 78 สัปดาห์ โดยวัดผลการวิจัยหลักเป็นการเปลี่ยนแปลงของ LDL-C เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์

อายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมการวิจัยเท่ากับ 60 ปี (18-89 ปี) โดยเป็นเพศหญิงร้อยละ 37.8 มีค่า BMI เฉลี่ย 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร เป็นกลุ่ม Caucasian ร้อยละ 93 กลุ่ม Black ร้อยละ 3 และ กลุ่ม Hispanic/Latino ร้อยละ 5 โดยเป็นผู้ที่มีระดับ LDL-C ในเลือดสูงมากจากพันธุกรรมชนิด heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) ร้อยละ 18 และ non-FH ร้อยละ 69 และ ค่าไขมัน LDL-C เริ่มต้นเฉลี่ย 122 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

ผลที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alirocumab มีระดับ LDL-C เฉลี่ยลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab ร้อยละ 61.9 ($P < 0.001$)

ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและผลการรักษายังมีผลต่อเนื่องไปจนถึง 78 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ย LDL-C ของกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab เท่ากับ 48 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab เท่ากับ 119 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

หากเทียบกับเป้าหมายในการลด LDL-C ให้ได้ต่ำกว่า 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา alirocumab มีระดับ LDL-C ลดลงต่ำกว่าเป้าหมายที่กำหนด ร้อยละ 79.3 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab พบว่าลดลงต่ำกว่าเป้าหมายที่กำหนด ร้อยละ 8.0 ซึ่งประสิทธิภาพในการลด LDL-C แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$)

ด้านความปลอดภัยพบว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างกัน โดยกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจนทำให้ต้องหยุดยา ร้อยละ 7.2 (เทียบกับยาหลอกของยา alirocumab พบ ร้อยละ 5.8) ยา alirocumab เกิดผลข้างเคียงบริเวณที่ฉีด ร้อยละ 5.9 (เทียบกับยาหลอกของยา alirocumab พบ ร้อยละ 4.2) ปวดกล้ามเนื้อ ร้อยละ 5.4 (เทียบกับยาหลอกของยา alirocumab พบ ร้อยละ 2.9) อาการทางระบบประสาท ร้อยละ 1.2 (เทียบกับยาหลอกของยา alirocumab พบ ร้อยละ 0.5) และ อาการทางตา ร้อยละ 2.9 (เทียบกับยาหลอกของยา alirocumab พบ ร้อยละ 1.9)

งานวิจัยที่ 2 ODYSSEY COMBO I¹⁴

เป็นงานวิจัยที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา alirocumab รูปแบบงานวิจัยเป็น multicenter, randomized, double-blind เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 ศึกษาในประชากรจำนวน 316 คน ที่ใช้ระยะเวลาทั้งหมด 52 สัปดาห์โดยทำการสุ่มประชากรแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา alirocumab 75 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 209 คน และกลุ่มที่ได้

รับยาหลอกจำนวน 107 คน ให้ยา alirocumab เสริมจากยาเดิมที่ผู้ป่วยเคยได้รับ (add-on therapy) เช่น ยาลดไขมันกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ทนได้หรืออาจให้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นๆ โดยวัดผลการวิจัยหลักเป็นการเปลี่ยนแปลงของ LDL-C เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์

อายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมการวิจัยเท่ากับ 63 ปี (39-87 ปี) เป็นเพศหญิง ร้อยละ 34 ค่า BMI เฉลี่ย 32 กิโลกรัม/ตารางเมตร เป็นกลุ่ม Caucasian ร้อยละ 16 กลุ่ม Black ร้อยละ 16 และ กลุ่ม Hispanic/Latino ร้อยละ 11 ค่าไขมัน LDL-C เริ่มต้นเฉลี่ย 102 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

โดยกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ในช่วงแรกให้ฉีดขนาด 75 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ และหากระดับ LDL-C ในสัปดาห์ที่ 8 LDL-C ยังมากกว่าหรือเท่ากับ 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร สามารถปรับเพิ่มยาเป็น 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ในสัปดาห์ที่ 12 ของการวิจัย

ผลที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alirocumab มีระดับ LDL-C ลดลง ร้อยละ 48.2 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นและกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมี LDL-C ลดลง ร้อยละ 2.3 โดยคิดเป็นค่าเฉลี่ยของความแตกต่างระหว่างกลุ่มเท่ากับ ร้อยละ 45.9 ($P < 0.0001$) หากเทียบกับเป้าหมายในการลด LDL-C ให้ได้ต่ำกว่า 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ค่า LDL-C ลดลงต่ำกว่าเป้าหมายที่กำหนด ร้อยละ 75 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่าลดลงต่ำกว่าเป้าหมายที่กำหนด ร้อยละ 9 ซึ่งมีประสิทธิภาพเหนือกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$)

ด้านความปลอดภัยของยาพบว่ามีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างกัน มีรายงานการหยุดยาหรือเสียชีวิตจากการใช้ยาแต่ไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม ส่วนผลข้างเคียงต่อบริเวณที่ฉีดยา ในกลุ่มที่ได้รับ

ยา alirocumab พบ ร้อยละ 5.3 (เทียบกับยาหลอกของยา alirocumab พบ ร้อยละ 2.8) ซึ่งมีความรุนแรงน้อยและไม่จำเป็นต้องหยุดยา เกิดปฏิกิริยาการแพ้ในกลุ่มที่ใช้ alirocumab ร้อยละ 8.7 (เทียบกับยาหลอกของยา alirocumab พบ ร้อยละ 6.5) อาการทางระบบประสาทและความจำมีรายงานเกิดขึ้นแต่พบน้อย

การวิจัยนี้มีการศึกษาถึงแอนติบอดีต่อต้านยา (anti-drug antibodies; ADAs) พบว่าเกิดมีการสร้างแอนติบอดีมาลบล้างฤทธิ์ของยา alirocumab โดยระยะเวลาเฉลี่ยที่เริ่มเกิด คือ สัปดาห์ที่ 12 ของการให้ยา พบร้อยละ 6.6 (13 จาก 197 คน) โดยพบว่าไม่ส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา alirocumab

งานวิจัยที่ 3 ODYSSEY FH I และ งานวิจัยที่ 4 FH II¹⁵

เป็นงานวิจัยประเภท multicenter, multinational, randomized, double blind, placebo-controlled และเป็นงานวิจัยระยะที่ 3 โดยทำการวิจัยในประชากรจำนวน 735 คน โดยทำการศึกษาแบบ add-on therapy คือ ให้ยา alirocumab เสริมจากยาเดิมที่ผู้ป่วยเคยได้รับ เช่น ยาลดไขมันกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ทนได้หรืออาจให้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นๆ ระยะเวลาวิจัยทั้งหมด 78 สัปดาห์โดยแบ่งเป็น 2 งานวิจัยย่อย ดังนี้

FH I: 486 คน เป็นกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab 323 คน และ กลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab 163 คน

FH II: 249 คน เป็นกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab 167 คน และ กลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab 82 คน

กลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ในช่วงแรกให้ฉีดขนาด 75 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ และหากระดับ

LDL-C ในสัปดาห์ที่ 8 ยังมากกว่าหรือเท่ากับ 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร สามารถเพิ่มยาเป็น 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ได้ในสัปดาห์ที่ 12 ของการวิจัย วัตถุประสงค์หลักเป็นการเปลี่ยนแปลงของ LDL-C เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์

อายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมการวิจัยเท่ากับ 52 ปี (20-87 ปี) เป็นเพศหญิง ร้อยละ 44 ค่า BMI เฉลี่ย 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร เป็นกลุ่ม Caucasian ร้อยละ 94 กลุ่ม Black ร้อยละ 1 และ กลุ่ม Hispanic/Latino ร้อยละ 3 โดยเป็นผู้ที่มีระดับ LDL-C ในเลือดสูงมากจากพันธุกรรมชนิด HeFH ร้อยละ 100 มีค่าไขมัน LDL-C เฉลี่ยประมาณ 145 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

ผลที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์ในการวิจัยย่อย FH I พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alirocumab มีค่าการเปลี่ยนแปลง LDL-C เฉลี่ยลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 57.9 โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value: <0.0001) และจากการวิจัยย่อย FH II พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alirocumab มีค่าการเปลี่ยนแปลง LDL-C เฉลี่ยลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 51.4 โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.0001)

ด้านอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาพบว่า จากงานวิจัย FH I มีผู้ร่วมการวิจัยหยุดยาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ร้อยละ 3.4 (เทียบกับยาหลอกพบ ร้อยละ 6.1) และเกิดผลข้างเคียงบริเวณที่ฉีด ร้อยละ 12.4 (เทียบกับยาหลอกพบ ร้อยละ 11.0) จากงานวิจัย FH II มีผู้ร่วมการวิจัยหยุดยาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ร้อยละ 3.6 (เทียบกับยาหลอกพบ ร้อยละ 1.2) และเกิดผลข้างเคียงบริเวณที่ฉีด ร้อยละ 11.4 (เทียบกับยาหลอกพบ ร้อยละ 7.4)

พบการสร้างแอนติบอดีมาลาล้างฤทธิ์ของยา alirocumab โดยระยะเวลาเฉลี่ยที่เริ่มเกิด คือ สัปดาห์

ที่ 12 ของการให้ยา พบในกลุ่มย่อย FH I ร้อยละ 0.6 (2 คน) และในกลุ่มย่อย FH II ร้อยละ 0.6 (1 คน) ซึ่งการสร้างแอนติบอดีต่อต้านยานี้มีรูปแบบที่ไม่แน่นอน คือ พบทั้งแบบที่มีการสร้างแอนติบอดีมาลาล้างฤทธิ์ของยาแล้วทำให้ประสิทธิภาพของยา alirocumab ลดลง แต่ยังคงมีประสิทธิภาพลด LDL-C ได้ถึงร้อยละ 66 จากค่าเริ่มต้นเมื่อให้ยาไปต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 16 สัปดาห์ซึ่งพบจำนวน 1 คน และแบบที่มีการสร้างแอนติบอดีมาลาล้างฤทธิ์ของยาแต่ไม่มีผลต่อประสิทธิภาพในการลด LDL-C ของยา alirocumab ซึ่งพบจำนวน 2 คน

งานวิจัยที่ 5 ODYSSEY COMBO II¹⁶

เป็นงานวิจัยที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา alirocumab รูปแบบงานวิจัยเป็น double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel-group ระยะเวลาวิจัยทั้งหมด 52 สัปดาห์ ทำการวิจัยในประชากรจำนวน 720 คน ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ไม่สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดได้จากการใช้ยากลุ่ม statin เพียงอย่างเดียว โดยทำการศึกษาแบบ add-on therapy คือ ให้ยา alirocumab หรือยา ezetimibe เสริมจากยาลดไขมันกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ทนได้ การวิจัยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ

- กลุ่มที่ได้รับยา alirocumab 75 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ (อาจมีการปรับยาเป็น 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์) ร่วมกับยาหลอกของ ezetimibe จำนวน 479 คน โดยให้ร่วมกันกับยาลดไขมันกลุ่ม statin ขนาดเดิมที่ผู้ป่วยเคยได้รับ

- กลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab ทุก 2 สัปดาห์ร่วมกับยา ezetimibe 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง จำนวน 241 คน โดยให้ร่วมกันกับยาลดไขมันกลุ่ม statin ขนาดเดิมที่ผู้ป่วยเคยได้รับ

ผู้เข้าร่วมวิจัยร้อยละ 99.8 ได้รับยาลดไขมันกลุ่ม statin อายุเฉลี่ยประมาณ 62 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 25 มีค่า BMI เฉลี่ย 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร เป็น กลุ่ม Caucasian ร้อยละ 84.3 กลุ่ม Black ร้อยละ 4.4 และ กลุ่ม Hispanic/Latino ร้อยละ 11.3 มีโรคเบาหวาน ร่วมด้วย ร้อยละ 30 มีค่าไขมัน LDL-C เฉลี่ย 109 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และต้องปรับขนาดยา alirocumab เป็น 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ร้อยละ 18.4 วัดผล การวิจัยหลักเป็นการเปลี่ยนแปลงของ LDL-C เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์

ผลการวิจัยที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่ากลุ่ม ที่ได้รับยา alirocumab มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 50.6 และกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe ลดลงร้อยละ 20.7 โดยกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab สามารถลด LDL-C ได้ มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe ร้อยละ 29.8 อย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI -34.4 to -25.3, $P < 0.0001$)

กลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ร้อยละ 77.0 และ กลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe ร้อยละ 45.6 สามารถลด LDL-C ได้น้อยกว่า 1.8 มิลลิโมล/ลิตร ค่าเฉลี่ย LDL-C ของกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab เท่ากับ 1.3 มิลลิโมล/ ลิตร และกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe เท่ากับ 2.1 มิลลิโมล/ลิตร โดยยังมีผลต่อเนื่องจนถึง 52 สัปดาห์

จากการใช้ยาพบว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ส่ง ผลให้ถึงเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ร้อยละ 0.4 (จำนวน 2 คน) และกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe ร้อยละ 1.7 (จำนวน 4 คน) และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ชนิดรุนแรงไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 18.8 ของกลุ่มที่ได้รับ ยา alirocumab และ ร้อยละ 17.8 ของกลุ่มที่ได้รับ ยา ezetimibe) และในกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab มีผู้ร่วมวิจัยหยุดยาเนื่องจากไม่สามารถทนอาการไม่พึง ประสงค์ของยาได้มากกว่า (ร้อยละ 7.5 ของกลุ่มที่ได้

รับ alirocumab และ ร้อยละ 5.4 ของกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe)

งานวิจัยที่ 6 ODYSSEY ALTERNATIVE¹⁷

เป็นงานวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความ ปลอดภัยของยา alirocumab กับยา ezetimibe รูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel-group ทำการวิจัยในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและ หลอดเลือดระดับปานกลางถึงมากที่ไม่สามารถใช้ยาลด ไขมันกลุ่ม statin เนื่องจากไม่สามารถทนต่ออาการผิ ดปกติทางกล้ามเนื้อที่เกิดจากยาได้ (statin intolerance) โดยทำการศึกษาแบบ mono therapy คือ ใช้ยาเพียง ชนิดเดียวในการรักษาแต่ละกลุ่ม ทำการวิจัยในประชากร จำนวน 314 คน โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

- กลุ่มที่ได้รับยา alirocumab 75 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ร่วมกับ ยาหลอกของยา ezetimibe หรือ ยา atorvastatin จำนวน 126 คน

- กลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe 10 มิลลิกรัม ต่อ วัน ร่วมกับ ยาหลอกของยา alirocumab ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 125 คน

- กลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin 20 มิลลิกรัม ต่อ วัน ร่วมกับยาหลอกของยา alirocumab ทุก 2 สัปดาห์ (statin rechallenge) จำนวน 63 คน

ทำการวิจัยเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์และกลุ่ม ที่ได้ยา alirocumab อาจมีการปรับขนาดยาเป็น 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ในสัปดาห์ที่ 12 ของการวิจัย โดยขึ้นกับระดับ LDL-C ในสัปดาห์ที่ 8 วัดผลการวิจัย หลักเป็นการเปลี่ยนแปลงของ LDL-C เมื่อเทียบกับค่า เริ่มต้นที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์

ผู้เข้าร่วมการวิจัยมีอายุเฉลี่ย 63 ปี เป็นเพศ หญิง ร้อยละ 45.2 มีค่า BMI เฉลี่ย 30 กิโลกรัม/ตาราง- เมตร เป็น กลุ่ม Caucasian ร้อยละ 92.9 กลุ่ม Black

ร้อยละ 4 และ กลุ่ม Hispanic/Latino ร้อยละ 3.2 ผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมดมีโรคหลอดเลือดหัวใจและมีความเสี่ยงระดับปานกลางถึงมาก มีค่า LDL-C เริ่มต้นเฉลี่ย 191.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และเคยมีประวัติเกิดอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อจากการใช้ยาในกลุ่ม statin

ผลการวิจัยที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา alirocumab มีค่าเฉลี่ย LDL-C ลดลงร้อยละ 45.0 กลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe มีค่าเฉลี่ย LDL-C ลดลงร้อยละ 14.6 โดยกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab มีระดับ LDL-C เฉลี่ยลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe ร้อยละ 30.4 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.0001$)

ส่วนในเรื่องของอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อที่เกิดจากยา พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alirocumab มีอาการน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin ร้อยละ 39 (hazard ratio 0.61, 95%CI = 0.38–0.99, $P = 0.042$)

งานวิจัยที่ 7 ODYSSEY OUTCOME¹⁸

เป็นงานวิจัย multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled และเป็นงานวิจัยระยะที่ 3 ทำการวิจัยในผู้ที่มีอายุ 40 ปีขึ้นไป ที่เคยเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันภายในระยะเวลา 1-12 เดือนที่ผ่านมาและมี LDL-C มากกว่า 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (1.8 มิลลิโมล/ลิตร) และมี HDL-C อย่างน้อย 100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (2.6 มิลลิโมล/ลิตร) และ apolipoprotein B อย่างน้อย 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม statin ที่มีความแรงสูงหรือขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้ โดยทำการวิจัยในประชากรจำนวน 18,924 คน ผู้เข้าร่วมการวิจัยมีอายุเฉลี่ย 58 ปี เป็นเพศหญิง ร้อยละ 25 มีค่า BMI เฉลี่ย 28.5 กิโลกรัม/ตารางเมตร เป็นกลุ่ม Caucasian ร้อยละ 79 กลุ่ม Black ร้อยละ 2.5 และกลุ่ม Asian ร้อยละ 13.2 โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม

ที่ได้รับยา alirocumab ขนาด 75 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์จำนวน 9,462 คน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab จำนวน 9,462 คน ซึ่งกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab อาจมีการปรับขนาดยาเพื่อควบคุมระดับ LDL-C ให้มีค่าระหว่าง 25 หรือ 50 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (0.6 -1.3 มิลลิโมล/ลิตร)

ทำการวิจัยเป็นระยะเวลา 2.8 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alirocumab 903 คน (ร้อยละ 9.5) เกิดการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี ภาวะหัวใจตายที่ไม่ทำให้เสียชีวิต โรคหลอดเลือดสมองอุดตันทั้งที่ทำให้เสียชีวิตและไม่เสียชีวิตหรือภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab เกิด 1,052 คน (ร้อยละ 11.1) ซึ่งกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab เกิดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab ร้อยละ 15 (hazard ratio, 0.85; 95%CI= 0.78 to 0.93; $P < 0.001$)

ข้อมูลจากผลงานวิจัยนี้มีผลทำให้องค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาประกาศเพิ่มข้อบ่งชี้ใหม่ให้แก่ยา alirocumab ในปี ค.ศ. 2019 คือ สามารถป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ โดยมีข้อบ่งชี้ในการลดความเสี่ยงในการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหลอดเลือดสมอง และภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลในผู้ใหญ่ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด

ส่วนการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของทั้งกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab ไม่แตกต่างกัน ยกเว้นการเกิดผลข้างเคียงบริเวณที่ฉีด ซึ่งกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab เกิดมากกว่า (กลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ร้อยละ 3.8 และ กลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab ร้อยละ 2.1)

งานวิจัยทั้ง 7 เรื่องแสดงข้อมูลโดยสรุปในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 งานวิจัยทางคลินิกเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา alirocumab กับกลุ่มควบคุม

ชื่องานวิจัย	จำนวนผู้ป่วย ที่คัดเข้าร่วม การวิจัย (คน)	ประเภทย่อยผู้ป่วย	ค่าเฉลี่ย LDL-C เริ่มต้น (mg/dL)	กลุ่มทดลอง	ยาที่ใช้รักษา ร่วม	ระยะเวลา ที่วัด primary outcome	ผลการวิจัย
ODYSSEY LONGTERM	2,341	- HeFH - CHD or CHD risk equivalents	122	alirocumab	ยาหลักของ ยา alirocumab ใช้ statin ในขนาดสูงสุด ที่ทนได้ โดยอาจให้ร่วมกับยาลด ไขมันกลุ่มอื่นๆ	24 สัปดาห์	ค่าการเปลี่ยนแปลง LDL-C เฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับ ยา alirocumab ลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลักของ ยา alirocumab ร้อยละ 61.9 โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001)
ODYSSEY COMBO I	316	CHD or CHD risk equivalents	102	alirocumab	ยาหลักของ ยา alirocumab ใช้ statin ในขนาดสูงสุด ที่ทนได้ โดยอาจให้ร่วมกับยาลด ไขมันกลุ่มอื่นๆ	24 สัปดาห์	ค่าการเปลี่ยนแปลง LDL-C เฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับ ยา alirocumab ลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลักของ ยา alirocumab ร้อยละ 45.9 โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.0001)
ODYSSEY FH I and FH II	735	HeFH	145	alirocumab	ยาหลักของ ยา alirocumab ใช้ statin ในขนาดสูงสุด ที่ทนได้ โดยอาจให้ร่วมกับยาลด ไขมันกลุ่มอื่นๆ	24 สัปดาห์	FH I: ค่าการเปลี่ยนแปลง LDL-C เฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับ ยา alirocumab ลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลักของ ยา alirocumab ร้อยละ 57.9 โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.0001)
						4 สัปดาห์	FH II: ค่าการเปลี่ยนแปลง LDL-C เฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับ ยา alirocumab ลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลักของ ยา alirocumab ร้อยละ 51.4 โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.0001)
ODYSSEY COMBO II	720	CHD or CHD risk equivalents	109	alirocumab	ezetimibe ใช้ statin ในขนาดสูงสุด ที่ทนได้	24 สัปดาห์	ค่าการเปลี่ยนแปลง LDL-C เฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับ ยา alirocumab ลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe ร้อยละ 29.8 โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ (P<0.0001)

ตารางที่ 4 งานวิจัยทางคลินิกเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา alirocumab กับกลุ่มควบคุม (ต่อ)

ชื่องานวิจัย	จำนวนผู้ป่วย ที่คัดเข้าร่วม การวิจัย (คน)	ประเภทของผู้ป่วย	ค่าเฉลี่ย LDL-C เริ่มต้น (mg/dL)	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ยาที่ใช้รักษา	ระยะเวลา ที่วัด primary outcome	ผลการวิจัย
ODYSSEY ALTERNATIVE	314	- CHD or CHD risk equivalents - statin intolerant	191.3	alirocumab	ezetimibe	-	24 สัปดาห์	ค่าการเปลี่ยนแปลง LDL-C เฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับ ยา alirocumab ลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe ร้อยละ 30.4 โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ (P<0.0001)
ODYSSEY OUTCOME	18,924	Acute coronary syndrome ภายใน ระยะเวลาไม่เกิน 12 เดือน	>70	alirocumab	ยาหลอกของ ยา alirocumab	ใช้ statin ในขนาดสูงสุด ที่ทนได้ โดยอาจให้ร่วมกับยาลด ไขมันกลุ่มอื่นๆ	2.8 ปี	กลุ่มที่ได้รับยา alirocumab มีความเสี่ยงในการเกิด primary endpoint* น้อยกว่ากลุ่มควบคุม ร้อยละ 15 (hazard ratio, 0.85; 95% CI = 0.78 to 0.93; P<0.001)

* = primary endpoint ของการวิจัย ODYSSEY OUTCOME คือ การเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ทำให้เสียชีวิต โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน โรคมะเร็งที่ไม่เสียชีวิตหรือภาวะเจ็บแค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล; CHD or CHD risk equivalents = โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี หรือ โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน โรคของหลอดเลือดแดงส่วนปลาย โรคไตเรื้อรังระดับปานกลาง โรคเบาหวาน รวมทั้งยังมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอื่นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ข้อ; HeFH = Heterozygous familial hypercholesterolemia

คำแนะนำการใช้ยา alirocumab^{7,19}

การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงจาก ACC/AHA guidelines ปี ค.ศ. 2018 แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม PCSK9 inhibitor สำหรับการป้องกันระดับทุติยภูมิในกลุ่มผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระดับสูงมาก (very high-risk atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)) คือ ผู้ที่มีประวัติเคยเกิด major ASCVD events มากกว่า 1 ครั้ง หรือ ผู้ที่มีประวัติเคยเกิด major ASCVD event 1 ครั้ง ร่วมกับมี high-risk conditions มากกว่า 1 ข้อ (โดยประเมินตามตารางที่ 5) ที่ได้รับยากลุ่ม statin ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ร่วมกับ ezetimibe แล้วยังมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (1.8 มิลลิโมล/ลิตร) แนะนำให้พิจารณาเพิ่มยากลุ่ม PCSK9 inhibitors ได้ (ระดับคำแนะนำเป็น class I) หรือ สำหรับการป้องกันระดับปฐมภูมิในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 30-75 ปี ร่วม

กับมีระดับ LDL-C ในเลือดสูงมากจากพันธุกรรมชนิด heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) ที่ใช้ยากลุ่ม statin ร่วมกับยา ezetimibe แล้ว ยังมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (2.6 มิลลิโมล/ลิตร) อาจพิจารณาเพิ่มยากลุ่ม PCSK9 inhibitors ได้ (ระดับคำแนะนำเป็น class IIb) หรือ สำหรับการป้องกันระดับปฐมภูมิในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุ 40-75 ปี ที่มีระดับ LDL-C เริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 220 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (5.7 มิลลิโมล/ลิตร) ที่ใช้ยากลุ่ม statin ร่วมกับ ezetimibe แล้วยังมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 130 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (3.4 มิลลิโมล/ลิตร) อาจพิจารณาเพิ่มยากลุ่ม PCSK9 inhibitors ได้ (ระดับคำแนะนำเป็น class IIb)

แต่ในปี ค.ศ. 2019 ได้มีคำแนะนำจาก ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovas-

ตารางที่ 5 Major ASCVD events และ high-risk conditions ในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด⁷

Major ASCVD event
เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันภายในระยะเวลา 12 เดือนที่ผ่านมา
มีประวัติเคยมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายหรือโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน
มีอาการของโรคของหลอดเลือดแดงส่วนปลาย
(ค่า ankle-brachial น้อยกว่า 0.85 หรือ เคยทำการเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน หรือ เคยตัดแขนหรือขา)
High-risk conditions
อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป
ระดับ LDL-C ในเลือดสูงมากจากพันธุกรรมชนิด heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH)
เคยทำการผ่าตัดหลอดเลือดเลี้ยงหัวใจ
หรือ ทำการสวนหลอดเลือดที่ไม่ใช่จากการรักษา major ASCVD event
เบาหวาน
ความดันโลหิตสูง
โรคไตเรื้อรัง ที่มี eGFR = 15-59 mL/min/ 1.73 m ²
สูบบุหรี่
รักษาด้วยยากลุ่ม statin ร่วมกับยา ezetimibe แต่ค่า LDL-C ≥ 100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (≥ 2.6 มิลลิโมล/ลิตร)
มีภาวะหัวใจล้มเหลว

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease, eGFR = estimated glomerular filtration rate, LDL-C = low density lipoproteins cholesterol,

cular risk ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง โดยกำหนดเป้าหมายการรักษาระดับไขมันในเลือดเข้มงวดกว่าเดิมจากปี ค.ศ. 2016 โดยแบ่งตามความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็น 4 ระดับ คือ ความเสี่ยงระดับต่ำ ปานกลาง สูง และ สูงมาก แนะนำการป้องกันแบบปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ (รูปที่ 3)¹⁹ ดังนี้

- ผู้ที่มีความเสี่ยงระดับสูงมาก แนะนำให้ลดระดับ LDL-C ลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 50 และมีเป้าหมายของระดับ LDL-C น้อยกว่า 55 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (<1.4 มิลลิโมล/ลิตร)

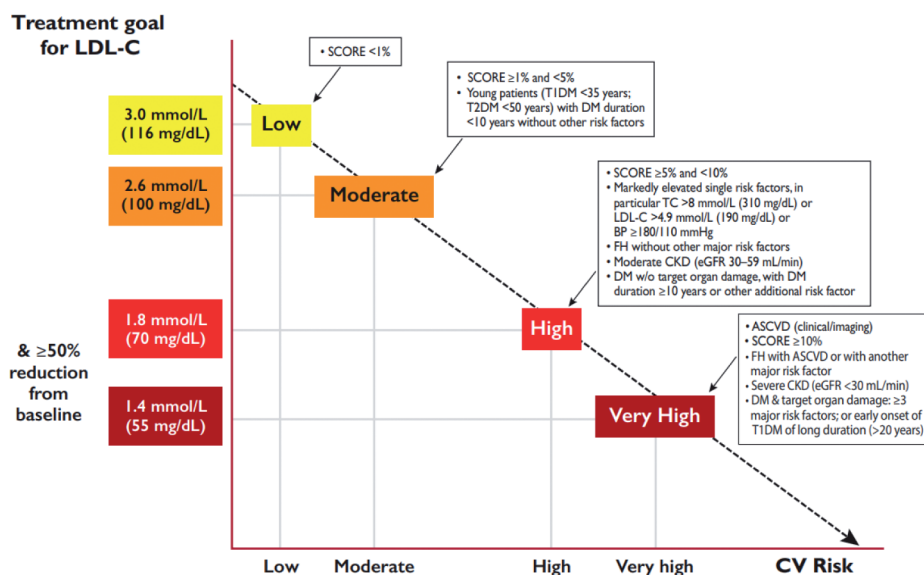
- ผู้ที่มีความเสี่ยงระดับสูง แนะนำให้ลดระดับ LDL-C ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 50 และมีเป้าหมายของระดับ LDL-C น้อยกว่า 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (<1.8 มิลลิโมล/ลิตร)

- ผู้ที่มีความเสี่ยงระดับปานกลาง แนะนำให้มีเป้าหมายของระดับ LDL-C น้อยกว่า 100 มิลลิกรัม/

เดซิลิตร (<2.6 มิลลิโมล/ลิตร)

- ผู้ที่มีความเสี่ยงระดับต่ำ แนะนำให้มีเป้าหมายของระดับ LDL-C น้อยกว่า 116 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (<3.0 มิลลิโมล/ลิตร)

โดยแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors สำหรับการป้องกันระดับทุติยภูมิในผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระดับสูงมาก ที่ทำการรักษาด้วยยาในกลุ่ม statin ที่มีความแรงสูงในขนาดสูงที่สุดที่ผู้ป่วยสามารถทนอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ร่วมกับ ezetimibe แล้ว LDL-C ยังไม่บรรลุเป้าหมายที่ต้องการ แนะนำให้เพิ่มยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors (ระดับคำแนะนำเป็น class I) หรือผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระดับสูงมาก ที่มีระดับ LDL-C ในเลือดสูงมากจากพันธุกรรมชนิด HeFH หากรักษาด้วยยาในกลุ่ม statin ที่มีความแรงสูงในขนาดสูงที่สุดที่ผู้ป่วยสามารถทนอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้



ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; DM = diabetes mellitus; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FH = familial hypercholesterolaemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; SCORE = systematic coronary risk estimation; T1DM = type 1 DM; T2DM = type 2 DM; TC = total cholesterol.

รูปที่ 3 กราฟแสดงระดับความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด กับ เป้าหมายของ LDL-C ที่ต้องการ¹⁹

ร่วมกับยา ezetimibe แล้ว LDL-C ยังไม่บรรลุเป้าหมายที่ต้องการ แนะนำให้เพิ่มยากกลุ่ม PCSK9 inhibitors (ระดับคำแนะนำเป็น class I) หรือการป้องกันระดับปฐมภูมิในผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระดับสูงมาก ที่ไม่มีความผิดปกติจากพันธุกรรม หากรักษาด้วยยากกลุ่ม statin ที่มีความแรงสูงในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ ร่วมกับยา ezetimibe แล้ว LDL-C ยังไม่บรรลุเป้าหมายที่ต้องการ อาจพิจารณาเพิ่มยากกลุ่ม PCSK9 inhibitors ได้ (ระดับคำแนะนำเป็น class IIb)

อาการไม่พึงประสงค์ของยา alirocumab^{12,20}

- อาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรงจากการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่นำไปสู่การเสียชีวิตหรือการหยุดยาเนื่องจากไม่สามารถทนอาการไม่พึงประสงค์ของยาไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มควบคุม

- อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อย ได้แก่

- ปฏิกิริยาบริเวณตำแหน่งที่ฉีดยา เช่น มีอาการแดง คัน บวม ปวด บริเวณที่ฉีดยา พบร้อยละ 6.1

- อาการและอาการแสดงของโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน เช่น อาการเจ็บในช่องปากและลำคอง่าย น้ำมูกไหล จาม เป็นต้น พบร้อยละ 2.1

- อาการคัน พบร้อยละ 8.1

พิษวิทยาของยา alirocumab³

มีการศึกษาความเป็นพิษของยาในระยะเวลานาน 13 สัปดาห์ โดยให้ยา alirocumab ขนาด 75 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับ atorvastatin 40 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยทำการศึกษาในลิงโตเต็มวัย หลังจากใช้ไป 1 ถึง 2 เดือน พบว่าไม่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน โดยขนาดที่ทดลองเป็นยาที่มากกว่าขนาดปกติถึง 100 เท่าของขนาดสูงสุดที่แนะนำในมนุษย์ (ขนาดยาปกติ คือ 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์)

ข้อบ่งใช้^{8,21}

1. รักษาภาวะไขมันในเลือดสูงชนิดปฐมภูมิ (primary hyperlipidemia)

มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ใหญ่ที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงชนิดปฐมภูมิเพื่อลด LDL-C โดยอาจใช้เป็นยารักษาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นๆ เช่น statin หรือ ezetimibe

2. ป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular events)

มีข้อบ่งใช้ในการลดความเสี่ยงในการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหลอดเลือดสมอง และภาวะเจ็บแขนอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลในผู้ใหญ่ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด (ข้อบ่งใช้ใหม่ที่ต้องการอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาอนุมัติเมื่อปี ค.ศ. 2019)

ขนาดยาและวิธีการให้ยา¹²

ขนาดยา

ขนาดยาเริ่มต้น คือ 75 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ กรณีที่ผู้ป่วยต้องการลด LDL-C > ร้อยละ 60 อาจเริ่มต้นด้วยขนาดยา 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 300 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์

ขนาดยาที่เหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละรายขึ้นกับระดับ LDL-C เริ่มต้น เป้าหมายในการรักษาและการตอบสนองของแต่ละบุคคล ซึ่งต้องทำการวัดค่า LDL-C หลังจากให้ยาไปเป็นระยะเวลา 4-8 สัปดาห์เพื่อทำการปรับขนาดยาให้เหมาะสม หากต้องการประสิทธิภาพของการลด LDL-C เพิ่มขึ้น อาจปรับขนาดยาจาก 75 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 300 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์ เป็น 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์

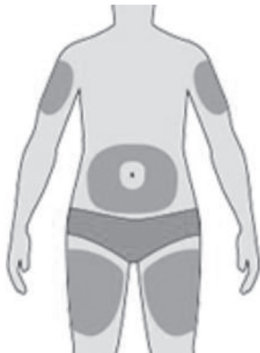
วิธีการให้ยา

- ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง

- ตรวจสอบว่ายามีลักษณะ สี ไม่มีสีถึงมีสีเหลืองอ่อน และไม่มีอนุภาคอื่นๆ ผสมในหลอดยา

- นำยาออกมาจากตู้เย็น วางไว้ที่อุณหภูมิห้อง ประมาณ 30-40 นาที ก่อนฉีดยา

- ตำแหน่งที่แนะนำให้ฉีดยา ได้แก่ ต้นขาส่วนบน หน้าท้อง (เว้นระยะ 2 นิ้วจากสะดือ) และต้นแขนส่วนบนบริเวณด้านนอก (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 แสดงตำแหน่งที่แนะนำให้ฉีดยา

- ห้ามฉีดยานี้เข้าบริเวณที่กำลังมีโรคผิวหนัง หรือมีการบาดเจ็บ/เสียหายของผิวหนัง เช่น แผล แดงแดง ผื่นผิวหนัง ผื่นแพ้ หรือการติดเชื้อที่ผิวหนัง

- ควรเปลี่ยนบริเวณที่ฉีดยาทุกครั้ง

- หากต้องฉีดยาขนาด 300 มิลลิกรัม ให้แบ่งฉีดครั้งละ 150 มิลลิกรัม จำนวน 2 ครั้ง โดยไม่ฉีดบริเวณเดียวกัน

- ไม่ควรฉีดร่วมกับยาอื่นในบริเวณตำแหน่งเดียวกัน

การเก็บรักษา⁸

- หากจำเป็นสามารถเก็บยาที่อุณหภูมิ 25 °C ได้ สูงสุด 30 วัน โดยต้องเก็บให้พ้นจากแสง

- เก็บในตู้เย็น ที่อุณหภูมิ 2-8°C ห้ามแช่แข็ง

- หลังจากนำยาออกจากตู้เย็นควรใช้ภายใน 30 วัน

ข้อห้ามใช้⁸

ห้ามใช้กับผู้ป่วยที่มีภูมิไวเกินต่อยา alirocumab หรือส่วนประกอบอื่นๆ ในสูตรตำรับ

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ⁸

การใช้ยาในเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในการใช้ยาในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์

ยังไม่มีการศึกษาของการใช้ยา alirocumab ในหญิงตั้งครรภ์

การใช้ยาในผู้ที่มีภาวะไตบกพร่อง

ในผู้ป่วยไตบกพร่องระดับน้อยถึงปานกลาง: ไม่ต้องปรับขนาดยา

ในผู้ป่วยไตบกพร่องระดับมาก: ยังไม่มีข้อมูลการศึกษา

การใช้ยาในผู้ที่มีภาวะตับบกพร่อง

ในผู้ป่วยตับบกพร่องระดับน้อยถึงปานกลาง: ไม่ต้องปรับขนาดยา

ในผู้ป่วยตับบกพร่องระดับมาก: ยังไม่มีข้อมูลการศึกษา

Cost effectiveness analysis^{22,23}

หากเปรียบเทียบด้านความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล พบว่ายา alirocumab มีความคุ้มค่าเมื่อเทียบกับจากราคาของปี ค.ศ.2018 (ราคา 14,560 US \$ ต่อ 1 ปี) ถ้าพิจารณาที่ระดับความเต็มใจที่จะจ่ายเท่ากับ 100,000 US \$ ต่อปีสุขภาพ พบว่าควรลดราคายาลงอีกร้อยละ 86 และล่าสุดในเดือนกุมภาพันธ์ ค.ศ. 2019 ได้มีประกาศลดราคายา alirocumab โดยลดลงร้อยละ 60 เหลือราคา 5,850 US \$ ต่อ 1 ปี ทั้งขนาด 75 และ 150 มิลลิกรัม ทั้งนี้ควรมีการศึกษาข้อมูลในระยะต่อไปเพิ่มเติม

บทสรุป

ยา alirocumab เป็น human monoclonal antibody ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ PCSK9

ทำให้ PCSK9 จับกับ LDL receptor ได้น้อยลง มีผลให้ LDL receptor ถูกทำลายน้อยลงและเพิ่มการเก็บกลับของ LDL-C เข้ามาในตับเพื่อทำลาย มีผลทำให้ LDL-C ในกระแสเลือดลดลง มีข้อบ่งใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงชนิดปฐมภูมิ และป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหลอดเลือดสมอง และภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลในผู้ใหญ่ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด จากการรวบรวมงานวิจัยที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลด LDL-C ทั้งที่เปรียบเทียบกับยาหลอกและเปรียบเทียบกับยา ezetimibe พบว่า ยา alirocumab มีประสิทธิภาพเหนือกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจากงานวิจัยเปรียบเทียบการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี ภาวะหัวใจตายที่ไม่ทำให้เสียชีวิต โรคหลอดเลือดสมองอุดตันทั้งที่ทำให้เสียชีวิตและไม่เสียชีวิตหรือภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล กลุ่มที่ได้รับยา alirocumab เกิดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทาง

สถิติ ด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาพบว่าอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เช่น เสียชีวิต อาการไม่พึงประสงค์รุนแรงจากการใช้ยาหรือหยุดยาเนื่องจากไม่สามารถทนอาการไม่พึงประสงค์ของยา ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มควบคุม แต่เกิดปฏิกิริยาบริเวณตำแหน่งที่ฉีดยา เช่น มีอาการแดง คัน บวม ปวด บริเวณที่ฉีดยา อาการคัน อาการแสดงของโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน เช่น อาการเจ็บในช่องปากและลำคอ น้ำมูกไหล จาม พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alirocumab เกิดมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก หากเปรียบเทียบด้านความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล พบว่ายา alirocumab มีความคุ้มค่าน้อยเมื่อเทียบจากราคาของปี ค.ศ. 2018 ซึ่งเมื่อมีการประกาศลดราคา ยา alirocumab ในเดือนกุมภาพันธ์ ค.ศ. 2019 จะทำให้ยามีความคุ้มค่ามากขึ้นเมื่อเทียบกับประสิทธิภาพในการรักษาและเพิ่มโอกาสเข้าถึงยาของผู้ป่วยมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. จุฑามณี สุทธิสีสังข์, รัชนิ เมฆมณี (บรรณาธิการ).เภสัชวิทยาเล่ม 1.พิมพ์ครั้งที่ 5. กรุงเทพฯ:นิวไทยมิตรการพิมพ์, 2551: 577.
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Jones DW, Beam C, Jones DL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol.2019; 1-120.
3. Seema J. The hyperlipoproteinemia - an approach to diagnosis and classification. Biochem Physiol. 2012;1:1-3.
4. ศุภนิมิต ทิมขุนทดเถียร. Drugs used in treatment of hyperlipoproteinemias. [cited 2019 May 5]. Available from: <http://www.med.cmu.ac.th/dept/pharmaco/LearningCenter/Supanimit/09FM%20Hyperlipoproteinemia2.pdf>.
5. Philip JB, Kerry AR. New era of lipid-lowering drugs. Pharmacol Rev.2016;68(2):458-75.
6. Robert JL. Overview of pharmacologic therapy for the treatment of dyslipidemia. J Manag Care Pharm. 2003;9(1):9-12.
7. Scott MG, Neil JS, Alison LB, Craig B, Kim KB, Roger SB, et al. 2018 Guideline on the management of blood cholesterol: guidelines made simple. A Selection of Tables and Figures. Updated June 2019. J Am Coll Cardiol. 2018; 73:1-22.
8. US Food and Drug Administration. Praluent. 2018 Aug [cited 2019 Mar 8]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125559s002lbl.pdf.
9. Clearsynth. alirocumab (Peptide). [cited 2019 May]. Available from: <https://www.clearsynth.com/en/CSO14042.html>.
10. Page MM, Watts GF. PCSK9 inhibitors – mechanisms of action. Aust Prescr.2016;39(5):164-7.
11. Lisa AR. Praluent (alirocumab): First PCSK9 inhibitor approved by the FDA for hypercholesterolemia. Am Health Drug Benefits. 2016;9:123-6.
12. Praluent [package insert]. Sanofi; 2018.

13. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489–99.
14. Kereiakes D, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J*. 2015;169(6):906–15.
15. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015;36(43):2996–3003.
16. Cannon CP, Carious CB, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statin: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1186–94.
17. Patrick MM, Paul DT, Christopher PC, John RG, Jean B, Franklin JZ, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):758–69.
18. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097–107.
19. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–88.
20. Peter HJ, Harold EB, Umesh C, Robert P, Christelle L, Kathryn M, et al. Safety of alirocumab (A PCSK9 monoclonal antibody) from 14 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016;118(12):1805–11.
21. Regeneron. FDA approves Praluent® (alirocumab) to prevention heart attack, stroke, unstable angina requiring hospitalization. 2019 April [cited 2019 April 30]. Available from: <https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-praluentr-alirocumab-prevent-heart-attack-stroke>.
22. Dhruv SK, Joanne P, Pamela GC, David G, Pengxiao CW, Kirsten BD. Cost-Effectiveness of alirocumab. A Just-in-Time Analysis Based on the ODYSSEY Outcomes Trial. *Ann Intern Med*. 2019;170(4):1–10.
23. Medscape. Second Price Cut for PCSK9 Inhibitor alirocumab (Praluent). 2019 April [cited 2019 April 30]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/908990>.