

คำชี้แจงในการเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการ

ตามที่สภาเภสัชกรรมได้มอบอำนาจให้สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) เป็นผู้ผลิต รับรองและกำหนด กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ทั้งการจัดประชุมวิชาการ และบทความทางวิชาการทั้ง online และ off line ทางสมาคมฯ จึงได้จัดเสนอบทความทางวิชาการชนิด online ใน www.cpethai.org และบทความทางวิชาการชนิด off line ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ฉบับละอย่างน้อย 1 เรื่อง โดยการเข้าร่วมกิจกรรมการศึกษาต่อ เนื่องดังกล่าวมีเกณฑ์ดังนี้

กรณีที่ท่านเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

1. เมื่ออ่านบทความทางวิชาการที่ระบุว่าเป็นบทความเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและตอบคำถาม ท้ายบทความในวารสารแล้ว ขอให้ส่งกระดาษคำตอบทางไปรษณีย์มายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

หากท่านตอบคำถามถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป สมาคมฯ จะบันทึกจำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและส่ง ไปยังสภาเภสัชกรรมทุก 3 เดือน ซึ่งท่านสามารถตรวจสอบคะแนนได้จาก website ของสภาเภสัชกรรม (www.cpethai.org)

2. ท่านสามารถอ่านบทความทางวิชาการเรื่องเดียวกันนั้นที่ระบุว่าเป็นบทความเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อ เนื่องและตอบคำถามท้ายบทความใน website ของสภาเภสัชกรรม (www.cpethai.org) ทั้งนี้ถ้าตอบคำถามถูกต้อง ร้อยละ 70 ขึ้นไป หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความนั้นจะถูกส่งไปยังสภาเภสัชกรรมทันที และท่านสามารถตรวจสอบคะแนนสะสมได้ทันทีเช่นกัน ในกรณีนี้ท่านไม่ต้องส่งกระดาษคำตอบในวารสารของสมาคมฯ ที่เป็นบทความเรื่อง เดียวกันมายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) อีก

กรณีที่ท่านเป็นเภสัชกร แต่ไม่ได้เป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

1. ท่านสามารถสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ และปฏิบัติตามคำชี้แจงข้างต้น

2. หากท่านไม่ต้องการสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ท่านยังสามารถอ่านบทความ และส่งกระดาษคำตอบมายัง สมาคมฯ เพื่อขอรับการตรวจได้ แต่สมาคมฯ จะเรียกเก็บค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนนไปยังสภาเภสัชกรรมเป็นเงิน จำนวน 100 บาท/1 บทความ ไม่ว่าจะท่านจะตอบข้อสอบถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไปหรือไม่ ซึ่งท่านต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบ นี้มาพร้อมกับกระดาษคำตอบ มิฉะนั้นสมาคมฯ จะไม่ตรวจกระดาษคำตอบหรือดำเนินการใดๆ ต่อไป

หลังจากนั้น สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) จะจัดส่งเอกสารแก่ท่านดังต่อไปนี้

1. กรณีที่ท่านทำข้อสอบถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป สมาคมฯ จะส่งเฉลยไปทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งใน กระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรจำหน่ายซองถึงตัวท่านเองมา พร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

2. กรณีที่ท่านทำข้อสอบไม่ผ่านตามเกณฑ์ สมาคมฯ จะแจ้งผลให้ท่านทราบทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งใน กระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรจำหน่ายซองถึงตัวท่านเองมา พร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

บทความการศึกษาต่อเนื่อง

ATP Citrate Lyase Inhibitors: A Novel Target for Treatment of Dyslipidemia



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ

ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-003-07-2563

จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 กรกฎาคม 2563

วันที่หมดอายุ : 30 มิถุนายน 2564

ภาณุพงศ์ เทียนสุวรรณ, ภ.บ.

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก),

อ.ภ. (เภสัชบำบัด), BCPP, BCGP

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

เอนไซม์ ATP citrate lyase (ACLY) เป็น upstream enzyme ของเอนไซม์ 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase ที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ไขมันในร่างกาย โดยเอนไซม์ ACLY ทำหน้าที่สร้าง acetyl-CoA จาก citrate เพื่อนำไปใช้ในการสังเคราะห์กรดไขมันและคอเลสเตอรอลต่อไป ข้อมูลการศึกษาทางพันธุกรรมพบว่า การทำงานของเอนไซม์ ACLY ที่น้อยกว่าปกติ สามารถลดระดับ low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) และลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ ยาในกลุ่ม ACLY inhibitor เป็นยาใหม่ที่ลดระดับไขมันในเลือดด้วยฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ACLY โดยยา bempedoic acid (ETC-1002) เป็นยาชนิดแรกในกลุ่มนี้ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ ACLY แบบแข่งขันกับ citrate จึงมีผลลดปริมาณ acetyl-CoA ในเซลล์ ทำให้การสังเคราะห์ไขมันในร่างกายลดลงได้ โดยเฉพาะระดับ LDL-C ซึ่งเกิดผ่านการเพิ่มจำนวนของตัวรับ LDL (LDL receptor) คล้ายการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม statin แต่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อน้อยกว่า ยา bempedoic acid ถูกรับรองให้ใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยา ezetimibe ในการรักษาภาวะไขมันผิดปกติจากพันธุกรรม (heterozygous familial hypercholesterolemia) หรือผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดจากหลอดเลือดแข็ง (atherosclerotic cardiovascular disease) ที่ได้รับยา statin แต่ยังมีระดับ LDL-C สูงกว่าเป้าหมาย ดังนั้น ความเข้าใจในหน้าที่ของเอนไซม์ ACLY และคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยา bempedoic acid จะทำให้สามารถใช้อย่างเหมาะสม ปลอดภัย และได้ประโยชน์สูงสุดต่อไป

คำสำคัญ: ATP citrate lyase, ACLY, bempedoic acid, ETC-1002, dyslipidemia, statin intolerance

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม หลังจากอ่านบทความเสร็จแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายบทบาทของเอนไซม์ ATP citrate lyase ต่อกระบวนการสังเคราะห์ไขมันได้
2. อธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยา bempedoic acid ได้
3. ประยุกต์ใช้ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกและความปลอดภัยของยา bempedoic acid สำหรับการใช้ในทางเวชปฏิบัติได้

บทนำ

โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease; CVD) เป็นกลุ่มโรคที่เกิดจากความผิดปกติของหัวใจหรือหลอดเลือด ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease; CHD), โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease), โรคเส้นเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน (peripheral artery disease; PAD), ภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (deep vein thrombosis; DVT) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism; PE) ข้อมูลการศึกษาจากฐานข้อมูลประเทศไทยเกี่ยวกับกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง 4 กลุ่มระหว่างปี พ.ศ. 2552 ถึงปี พ.ศ.2557 พบว่า โรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุของการตายสูงสุด (44.84 ต่อประชากรแสนคน) ตามมาด้วยโรคหัวใจขาดเลือด (31.84 ต่อประชากรแสนคน) ซึ่งอัตราการตายมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในแต่ละปี นอกจากนี้ ยังพบความชุกของโรคหัวใจขาดเลือดและโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้นอีกด้วย โดยเมื่อเทียบกับช่วงอายุ 15 - 29 ปี พบว่า ความชุกของการเกิดโรคสูงขึ้นมากในช่วงอายุ 30 - 39 ปี ในเพศชาย และ 40 - 49 ปี ในเพศหญิง¹

สาเหตุของการเกิด CVD สัมพันธ์อย่างมากกับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะไขมันผิดปกติ (dyslipidemia) โดยเฉพาะความสัมพันธ์ระหว่าง LDL-cholesterol (LDL-C) กับการเกิด CVD 2 ดังนั้น การลดระดับ LDL-C จึงมีประโยชน์ในการป้องกันหรือลดความเสี่ยงของการเกิด CVD ยากลุ่ม statin เป็นยามาตรฐานในการรักษาภาวะไขมันผิดปกติ โดยออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในขั้นตอนการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล (cholesterol) จึงสามารถลดระดับ LDL-C ได้สูงถึงร้อยละ 50 หรือมากกว่า (ขึ้นกับชนิดของยา และขนาดยา) ในขณะที่ยาลดไขมันในเลือดชนิด

อื่น เช่น ezetimibe, niacin, colesevlam สามารถลดระดับ LDL-C ได้เพียงร้อยละ 20 หรือน้อยกว่าเท่านั้น ดังนั้น ยากลุ่ม statin จึงจัดเป็นยาหลักและแนะนำให้เลือกใช้เป็นอันดับแรกในการรักษาภาวะไขมันผิดปกติ เพื่อป้องกันการเกิด CVD (primary prevention) และป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ CVD (secondary prevention)^{3,4}

อย่างไรก็ตาม การใช้ยากลุ่ม statin ในเวชปฏิบัติยังมีข้อจำกัดอยู่หลายประการ ตั้งแต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้รับยากลุ่ม statin ตามคำแนะนำของแนวทางเวชปฏิบัติหรือถึงแม้จะได้รับยากลุ่ม statin แล้ว แต่ยังไม่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายของการรักษา⁵ และอีกข้อจำกัดหนึ่ง คือ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่ม statin เช่น อาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ creatinine kinase (CK) รวมถึงการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์การทำงานของตับ ซึ่งล้วนเป็นสาเหตุของการหยุดใช้ยากลุ่ม statin (เรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า statin intolerance)⁶ โดยแนวทางเวชปฏิบัติการรักษาภาวะไขมันผิดปกติได้แนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่ม statin intolerance หรือมีข้อจำกัดของการใช้ยากลุ่ม statin ทั้งในแง่ของประสิทธิภาพหรือความปลอดภัย ใช้ยาลดไขมันในเลือดชนิดอื่นที่ไม่ใช่ยากลุ่ม statin แทน⁴ เช่น ezetimibe⁷ หรือยากลุ่ม proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor⁸ เพิ่มเติมเพื่อช่วยลดระดับ LDL-C และลดความเสี่ยงต่อการเกิด CVD อย่างไรก็ตาม ยากลุ่ม non-statin ดังกล่าวก็ยังมีข้อจำกัดในประเด็นอื่นๆ ประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C หรือ ราคายาที่ค่อนข้างสูง

บทบาทของเอนไซม์ ATP citrate lyase กับการสังเคราะห์ไขมันในตับ^{9,10}

การสังเคราะห์ไขมันใหม่ (de novo lipogenesis) และการสังเคราะห์กรดไขมันใหม่ (de novo fatty

acid synthesis) เป็นการสังเคราะห์กรดไขมันจากคาร์โบไฮเดรตส่วนเกินและจัดเก็บไว้ในรูปของไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) เพื่อใช้เป็นพลังงานสำรองในร่างกาย ในภาวะปกติ de novo lipogenesis เกิดขึ้นที่ตับและเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) เป็นหลัก และมีผลไม่มากต่อการรักษาสมดุลของระดับไตรกลีเซอไรด์ในร่างกาย เนื่องจากระดับไตรกลีเซอไรด์ส่วนมากได้มาจากอาหารที่รับประทาน อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากบางการศึกษาพบว่า de novo lipogenesis อาจมีผลต่อปริมาณไขมันในเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่รับประทานคาร์โบไฮเดรตในปริมาณมาก กล่าวคือ เมื่อมีปริมาณคาร์โบไฮเดรตหรือกลูโคสส่วนเกินในเลือด กลูโคสจะถูกนำไปภายในเซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์ตับ กลูโคสจะถูกนำไปสู่ภายในเซลล์ผ่านทางตัวขนส่งกลูโคส (glucose transporter) เพื่อนำไปเปลี่ยนสภาพและสร้างเป็นพลังงานสำรอง โดยกลูโคสจะถูกเปลี่ยนเป็น pyruvate ผ่านกระบวนการสลายกลูโคส (glycolysis) เกิดเป็นพลังงานในเซลล์ หลังจากนั้น pyruvate จะถูกเปลี่ยนเป็น acetyl coenzyme-A (acetyl-CoA) ก่อนเข้าสู่วัฏจักรเครปส์ (Kreb's cycle) ในไมโทคอนเดรีย (mitochondria) ส่งผลให้เกิดการผลิต citrate ออกมาจาก mitochondria ซึ่ง citrate จะถูกเปลี่ยนกลับเป็น acetyl-CoA อีกครั้งเพื่อนำไปใช้ในการสังเคราะห์ไขมัน โดยเอนไซม์ที่มีหน้าที่ในปฏิกิริยานี้ คือ เอนไซม์ ATP citrate lyase (ACLY) ดังนั้น กระบวนการเปลี่ยนจาก citrate ไปเป็น acetyl-CoA จึงเป็นขั้นตอนที่สำคัญในการสังเคราะห์ไขมัน

เอนไซม์ ACLY เป็นเอนไซม์ที่อยู่ในช่องของเหลวภายในเซลล์ (cytosolic enzyme) พบปริมาณมากในเนื้อเยื่อที่มีไขมัน เช่น ตับ เนื้อเยื่อไขมัน โดยเอนไซม์ ACLY ทำหน้าที่กระตุ้นปฏิกิริยาการเปลี่ยน citrate เป็น acetyl-CoA และ oxaloacetate หลังจากนั้น acetyl-CoA ที่ถูกสร้างขึ้นก็จะเข้าสู่กระบวนการสังเคราะห์กรดไขมัน

(fatty acid) และคอเลสเตอรอลต่อไป ทั้งนี้ การแสดงออกของ ACLY gene และปริมาณเอนไซม์ ACLY จะถูกควบคุมโดยโปรตีน sterol regulatory element binding protein 1 (SREBP-1)

สำหรับกระบวนการสังเคราะห์กรดไขมันจาก acetyl-CoA มี rate-limiting step enzyme คือ เอนไซม์ acetyl-CoA carboxylase (ACC) ที่ทำหน้าที่เติมหมู่ carboxylate ให้กับ acetyl-CoA เกิดเป็น malonyl-CoA ก่อนเข้าสู่การสังเคราะห์กรดไขมันผ่านการกระตุ้นโดยเอนไซม์ fatty acid synthetase (FAS) และเกิดปฏิกิริยาตามมาหลายขั้นตอนจนเกิดเป็นกรดไขมันหลายชนิดซึ่งจะนำไปจัดเก็บในรูปของไตรกลีเซอไรด์ต่อไป ส่วนกระบวนการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลนั้น มีความแตกต่างจากการสังเคราะห์กรดไขมันเล็กน้อย กล่าวคือ เริ่มจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง acetoacetyl-CoA กับ acetyl-CoA ด้วยเอนไซม์ HMG-CoA synthase ได้เป็น HMG-CoA และค่อยถูกเปลี่ยนด้วยเอนไซม์ HMG-CoA reductase เป็น mevalonate เพื่อใช้ในการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลต่อไป ซึ่งเอนไซม์ HMG-CoA reductase นี้จัดเป็น rate-limiting step enzyme ในกระบวนการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล จะเห็นว่า ในกระบวนการสังเคราะห์กรดไขมัน ไตรกลีเซอไรด์ และคอเลสเตอรอลจำเป็นต้องใช้ acetyl-CoA เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ไขมันใหม่ในร่างกาย ซึ่ง acetyl-CoA เป็นสารที่ได้จากการเปลี่ยนมาจาก citrate โดยเอนไซม์ ACLY ดังนั้น การรบกวนการทำงานของเอนไซม์ ACLY จึงน่าจะมีผลในการลดระดับไขมันในเลือดได้

เอนไซม์ ATP citrate lyase กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

ข้อมูลการศึกษาของ Ference BA และคณะ¹¹ แสดงให้เห็นว่า เอนไซม์ ACLY มีความเกี่ยวข้องกับ

องค์ประกอบของไขมันในเลือด รวมถึงความเสี่ยงต่อการเกิด CVD โดยพบว่า รูปแบบองค์ประกอบของไขมันในเลือด (ระดับไขมันในเลือด และระดับ lipoprotein) ตามการผันแปรทางพันธุกรรม (genetic variants) ของ เอนไซม์ ACYL กับเอนไซม์ HMG-CoA reductase จาก ยากลุ่ม ACYL inhibitor และ statin มีแนวโน้มใกล้เคียงกัน รวมถึงความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากผลในการลดระดับ LDL-C ได้ 10 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จากยาทั้งสองกลุ่มก็ไม่แตกต่างกัน (odds ratio; OR = 0.823; 95% confidence interval [CI] 0.78 – 0.87; p = 4.0x10⁻¹⁴) ผลการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า เอนไซม์ทั้งสองชนิดน่าจะมีผลต่อวิถีการสังเคราะห์ไขมันในเลือดใกล้เคียงกัน ผ่านทางกลไกเหมือนกัน คือ เพิ่มการเก็บกลับ LDL-C ผ่านทางการเพิ่ม LDL-C receptor และเมื่อพิจารณาความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ลดลงพบว่า ใกล้เคียงกับการได้รับยากลุ่ม statin (OR = 0.84; 95%CI 0.82 – 0.87), ยา ezetimibe (OR = 0.84; 95%CI 0.79 – 0.89) และยากลุ่ม PCSK9 inhibitor (OR = 0.83; 95%CI 0.80 – 0.87) ด้วยเหตุนี้ เอนไซม์ ACYL จึงเป็นเป้าหมายใหม่ของยาลดไขมันในเลือดกลุ่มที่เรียกว่า ACYL inhibitor ที่อาจมีบทบาทสำคัญต่อการรักษาภาวะไขมันผิดปกติ และลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดต่อไปได้ โดยยาชนิดแรกในกลุ่มนี้ คือ bempedoic acid

เภสัชวิทยาของยา bempedoic acid

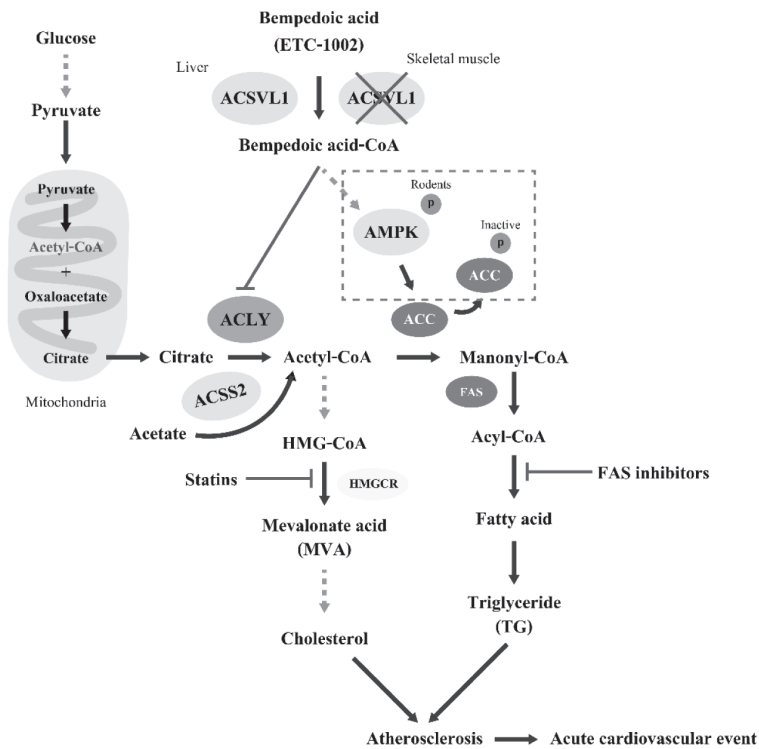
กลไกการออกฤทธิ์¹⁰

Bempedoic acid (ETC-1002, 8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid) เป็นยาโมเลกุลขนาดเล็ก (small molecule) ที่เป็น prodrug ซึ่งต้องถูกเปลี่ยนสภาพเป็นรูปแบบออกฤทธิ์ (active metabolite) คือ ETC-1002-CoA จึงจะออก

ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ ACYL ได้ การเปลี่ยนสภาพเป็นรูปแบบออกฤทธิ์ของยา bempedoic acid อาศัยเอนไซม์ acyl-CoA synthetase ซึ่งพบอยู่ในเซลล์ตับและเซลล์กล้ามเนื้อลาย โดย ETC-1002-CoA จะทำหน้าที่เป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ ACYL แบบแข่งขัน (competitive inhibitor) แข่งกับ citrate จึงมีผลลดการเปลี่ยน citrate ไปเป็น acetyl-CoA หรือเท่ากับเป็นการลดสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ไขมันในเลือด และทำให้เกิดการเพิ่มจำนวน (up regulation) ของ LDL-C receptor ซึ่งทำหน้าที่นำ LDL-C จากเลือดกลับเข้าสู่เซลล์ตับ จึงทำให้สามารถลดระดับ LDL-C ได้ ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ของยา bempedoic acid มีความคล้ายกับการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม statin ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ HMG-CoA reductase

การออกฤทธิ์ของยา bempedoic acid มีความจำเพาะเจาะจงกับเซลล์ตับมากกว่ายากลุ่ม statin เพราะเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนสภาพยา bempedoic acid ไปเป็นรูปแบบออกฤทธิ์ คือ เอนไซม์ acyl-CoA synthetase ชนิด very long-chain acyl-CoA synthetase-1 (ASCVL1) ซึ่งเป็นเอนไซม์ชนิดที่พบเฉพาะในเซลล์ตับเท่านั้น จะไม่พบเอนไซม์ชนิดนี้ในเซลล์ไต เซลล์กล้ามเนื้อลาย และเนื้อเยื่อไขมัน ทำให้การใช้ยา bempedoic acid มีอาการข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อน้อยกว่ายากลุ่ม statin แม้จะออกฤทธิ์คล้ายกับยากลุ่ม statin ก็ตาม (รูปที่ 1)

นอกจาก bempedoic acid มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ACYL แล้ว ยังมีข้อมูลในสัตว์ฟันแทะ (rodent) พบว่า ยา bempedoic acid ยังสามารถกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ adenosine monophosphate activated protein kinase (AMPK) ซึ่งเป็นกลไกเดียวกันกับยา metformin ซึ่งการกระตุ้นเอนไซม์ AMPK จะทำให้เกิดการเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ให้กับเอนไซม์ ACC ส่งผลให้



รูปที่ 1 ขั้นตอนการสังเคราะห์ไขมันจากกลูโคส และกลไกการออกฤทธิ์ของยา bempedoic acid ในการยับยั้งเอนไซม์ ATP citrate lyase (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

ACC = acetyl-CoA carboxylase; ACLY = ATP citrate lyase; ACS2 = acetyl-CoA synthetase-2; ACSVL1 = very long-chain acyl-CoA synthetase-1; AMPK = adenosine monophosphate activated protein kinase; FAS = fatty acid synthetase; HMG-CoA = 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A; HMGCR = 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase; MVA = mevalonate acid; TG = triglyceride

เอนไซม์ ACC ไม่ทำงาน จึงมีผลลดการเปลี่ยน acetyl-CoA เป็น malonyl-CoA นอกจากนี้ การกระตุ้นเอนไซม์ AMPK ยังไปมีผลเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับเอนไซม์ HMG-CoA reductase ด้วย จึงส่งผลทำให้เอนไซม์นี้ทำงานลดลงเช่นกัน ดังนั้น ข้อมูลในสัตว์ฟันแทะจึงพบว่า ยา bempedoic acid ให้ผลลดทั้งการสังเคราะห์ไขมันและระดับกลูโคสด้วย อย่างไรก็ตาม ฤทธิ์การกระตุ้นเอนไซม์ AMPK ของยา bempedoic acid เกิดจากการที่ยาเข้าไปจับกับโปรตีนส่วน -1 ของ AMPK ซึ่งจะพบเฉพาะในสัตว์ฟันแทะเท่านั้น แต่สำหรับโปรตีนของเอนไซม์ AMPK ในมนุษย์นั้นจะเป็นโปรตีนส่วน -2 จึงทำให้ฤทธิ์การกระตุ้นเอนไซม์ AMPK ของยา bempedoic acid และ

ผลทางคลินิกในมนุษย์นั้นยังคงต้องรอการศึกษายืนยันเพิ่มเติมต่อไป

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ของยา bempedoic acid โดย Gutierrez MJ และคณะ¹² เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และมีภาวะไขมันผิดปกติ จำนวน 60 คน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ซึ่งผู้เข้าร่วมการวิจัยมีจำนวน 57 คน ได้รับยา metformin อยู่ ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา bempedoic acid มีระดับ LDL-C ต่ำกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ความแตกต่าง [difference], -39.0 mg/dL; 95%CI -46.2 to -31.7; p<0.0001) แต่ระดับไตรกลีเซอไรด์และกรดไขมันไม่

แตกต่างกับกลุ่มยาหลอก นอกจากนี้ พบว่า การได้รับ ยา bempedoic acid ไม่ทำให้เกิดความแตกต่างของ ระดับน้ำตาลในเลือดช่วงอดอาหาร (fasting plasma glucose; FPG) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (difference, -8.5 mg/dL; 95%CI -24.9 to 8.0 ; $p < 0.3068$) แต่พบแนวโน้มการลดลงของ AUC ของระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหาร (glucose meal tolerance test; GMTT) ที่ 0-4 ชั่วโมง (difference -79.2 mg.h/dL; 95%CI -177.9 to 19.6) แต่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ($p < 0.1138$) สำหรับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ พบว่า ยา bempedoic acid มีความปลอดภัยเมื่อเทียบกับยาหลอก ซึ่งจากการศึกษานี้สามารถสรุปได้ว่า การใช้ยา bempedoic acid ในผู้ป่วยที่มีเบาหวานชนิดที่ 2 และได้รับยา metformin ร่วมด้วย สามารถลดระดับ LDL-C ได้ ซึ่งน่าจะสามารถลดได้มากกว่าในผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวานร่วมด้วย แต่ยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน และการใช้ยา bempedoic acid ไม่ทำให้ผลการควบคุมน้ำตาลในเลือดแย่ลง อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 จึงยังจำเป็นต้องมีการศึกษาขนาดใหญ่เพิ่มเติมเพื่อพิสูจน์ประโยชน์ของยาในลักษณะของ dual action ต่อไป

เภสัชจลนศาสตร์ของยา bempedoic acid^{13,14}

การให้ยา bempedoic acid ขนาด 180 มิลลิกรัมต่อวันแบบหลายครั้ง (multiple doses) พบความเข้มข้นสูงสุด (maximum concentration; C_{max}) และพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นและเวลา (area under the concentration-time curve; AUC) ณ สภาวะคงที่ (steady state) เท่ากับ 20.6 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม และ 289.0 ไมโครกรัมชั่วโมงต่อมิลลิกรัม ตามลำดับ โดยสภาวะคงที่ที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับยา 7 วันขึ้นไป ณ สภาวะคงที่ ยามีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์เป็นเส้นตรงที่ขนาดยามากกว่า 60 มิลลิกรัมถึง 220 มิลลิกรัม (ประมาณร้อยละ 33 ถึง 122 ของขนาดยา

แนะนำที่ 180 มิลลิกรัม) ค่าเฉลี่ยของค่าสัดส่วนการสะสม (accumulation ratio) มีค่าประมาณ 2.3 เท่า โดยยามีระยะเวลาถึงความเข้มข้นสูงสุด (time to maximum concentration; T_{max}) เท่ากับ 3.5 ชั่วโมง ทั้งนี้ อาหารไม่มีผลต่อค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยา

ยามีปริมาตรการกระจาย (volume of distribution; V_d) เท่ากับ 18 ลิตร มีการจับกับโปรตีนในพลาสมาเท่ากับร้อยละ 99.3 และ 98.8 สำหรับยา bempedoic acid และยาในรูปแบบออกฤทธิ์ (ETC-1002-CoA) ตามลำดับ ยา bempedoic acid หลังให้ยาวันละครั้ง มีค่าการกำจัดยา ณ สภาวะคงที่ (steady-state clearance; CL/F) เท่ากับ 11.2 มิลลิกรัมต่ออนาที

ยาถูกเปลี่ยนสภาพเป็นรูป acyl glucuronide โดยเอนไซม์ uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase ชนิด 2B7 (UGT2B7) ซึ่งร้อยละ 18 ถูกเปลี่ยนสภาพเป็นเมแทบอลิท์ ESP 15228 metabolite โดยประมาณร้อยละ 70 และ 30 ของปริมาณยาทั้งหมดถูกพบในปัสสาวะและอุจจาระ ตามลำดับ ยาถูกกำจัดทางไตในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงน้อยกว่าร้อยละ 2 ค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิต (half-life; $T_{1/2}$) ณ สภาวะคงที่ เท่ากับ 21 ± 11 ชั่วโมง จึงสามารถบริหารยาวันละ 1 ครั้งได้ ทั้งนี้พบว่า การเปลี่ยนแปลงของอายุ (มากกว่า 18 ปีขึ้นไป) เพศ น้ำหนัก และความแตกต่างทางเชื้อชาติไม่มีผลต่อคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา bempedoic acid

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ^{13,14}

• ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

การใช้ยา bempedoic acid แบบครั้งเดียวใน ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องเปรียบเทียบกับผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ พบว่า ค่าเฉลี่ยของ AUC เพิ่มขึ้น 1.5, 2.3 และ 2.4 เท่าในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องน้อย ปานกลาง และรุนแรง ตามลำดับ ข้อมูลการ

วิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetic) ของยา bempedoic acid จากการรวบรวมผู้ป่วยจากการศึกษาทางคลินิก จำนวน 2,261 คน พบค่าเฉลี่ยของ AUC เพิ่มขึ้น 1.4 และ 1.9 เท่าในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องน้อยและปานกลางตามลำดับ เปรียบเทียบกับผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ ซึ่งไม่ได้เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก จึงไม่มีคำแนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ และขนาดยาแนะนำในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (estimated glomerular filtration rate [eGFR] <30 mL/min/1.73 m²) รวมถึงในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วย

● ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

การใช้ยา bempedoic acid ในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (Child Pugh A หรือ B) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติพบว่า มีค่าเฉลี่ยของ C_{max} และ AUC ลดลงร้อยละ 11 และ 22 ในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องน้อย ตามลำดับ และลดลงร้อยละ 14 และ 16 ในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องปานกลาง ตามลำดับ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงข้างต้นคาดว่า จะไม่มีผลต่อประสิทธิภาพของยา และไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ และขนาดยาแนะนำในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (Child Pugh C)

● หญิงตั้งครรภ์ และให้นมบุตร

เนื่องจากผู้ที่ให้นมบุตร (lactation) และหญิงตั้งครรภ์ (pregnancy) ถูกคัดออกจากการศึกษาทางคลินิกของยา จึงทำให้ไม่มีข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา bempedoic acid ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว จึงยังไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ หรือควรหยุดยานี้ในกรณีที่ตั้งครรภ์หรือระหว่างให้นมบุตร

ข้อมูลความปลอดภัยของยา¹³

อาการไม่พึงประสงค์ของการใช้ยา bempedoic acid ที่มีอุบัติการณ์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 และมากกว่ากลุ่มยาหลอก ได้แก่

- การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน (upper respiratory tract infection) พบร้อยละ 4.5 (ยาหลอกร้อยละ 4.0)
- กล้ามเนื้อหดเกร็ง (muscle spasm) พบร้อยละ 3.6 (ยาหลอกร้อยละ 2.3)
- ระดับกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) พบร้อยละ 3.5 (ยาหลอกร้อยละ 1.1)
- อาการปวดหลัง (back pain) พบร้อยละ 3.3 (ยาหลอกร้อยละ 2.2)
- อาการปวดท้อง/ไม่สบายท้อง (abdominal pain/discomfort) พบร้อยละ 3.1 (ยาหลอกร้อยละ 2.2)
- อาการหลอดลมอักเสบ (bronchitis) พบร้อยละ 3.0 (ยาหลอกร้อยละ 2.5)
- อาการปวดรยางค์ (pain in extremity) พบร้อยละ 3.0 (ยาหลอกร้อยละ 1.7)
- โลหิตจาง (anemia) พบร้อยละ 2.8 (ยาหลอกร้อยละ 1.9)
- เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น (elevated liver enzymes) พบร้อยละ 2.1 (ยาหลอกร้อยละ 0.8)

ซึ่งจะเห็นได้ว่า ข้อมูลความปลอดภัยโดยรวมของยา bempedoic acid ค่อนข้างมีความปลอดภัย อย่างไรก็ตาม ข้อมูลดังกล่าวเป็นข้อมูลในระยะสั้น ยังขาดข้อมูลความปลอดภัยของการได้รับยาในระยะยาวที่มากกว่า 52 สัปดาห์ นอกจากนี้ การได้รับยา bempedoic acid ยังมีคำแนะนำให้ระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งควรต้องมีการติดตามอย่างสม่ำเสมอ ในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยยา เนื่องจากยังไม่ทราบ

กลไกการเกิดที่ชัดเจน ได้แก่

1) การเพิ่มขึ้นของระดับกรดยูริก ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการที่ยา bempedoic acid มีผลยับยั้งการทำงานของ organic anion transporter 2 (OAT2) ที่ได้เล็กน้อย ซึ่ง OAT2 ทำหน้าที่ขับกรดยูริกออกจากร่างกาย จึงมีผลทำให้การขับกรดยูริกออกจากร่างกายลดลง ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกพบว่า การใช้ยา bempedoic acid ติดต่อกันนาน 12 สัปดาห์ สามารถเพิ่มระดับกรดยูริกได้ 0.8 mg/dL เมื่อเทียบกับยาหลอก และพบการเกิดโรคเกาต์ (gout) ร้อยละ 1.5 (ร้อยละ 0.4 ในกลุ่มยาหลอก) ดังนั้น จึงควรระวังการใช้ยา bempedoic acid ในผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูง และ/หรือโรคเกาต์ รวมถึงต้องติดตามระดับกรดยูริกในเลือดระหว่างการใช้ยาเป็นระยะด้วย

2) การเพิ่มขึ้นของระดับ blood urea nitrogen (BUN) ในเลือด พบผู้ป่วยร้อยละ 3.8 มีระดับ BUN เพิ่มขึ้นสองเท่า ในขณะที่พบร้อยละ 1.5 ในกลุ่มยาหลอก

3) การเกิดเส้นเอ็นฉีกขาด (tendon rupture) ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกพบรายงานการเกิด tendon rupture ร้อยละ 0.5 ในกลุ่มที่ได้รับยา bempedoic acid ในขณะที่ไม่พบเลยในกลุ่มยาหลอก จึงควรระวังการใช้ยา bempedoic acid ในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด tendon rupture เช่น อายุมากกว่า 60 ปี ได้รับยาในกลุ่ม fluoroquinolones หรือผู้ที่มีประวัติความผิดปกติของ tendon

4) ต่อมลูกหมากโต (benign prostatic hyperplasia; BPH) โดยพบว่า การใช้ยา bempedoic acid พบการเกิด BPH ร้อยละ 1.3 ส่วนในกลุ่มยาหลอก พบร้อยละ 0.1 แต่ไม่ทราบนัยสำคัญทางคลินิก

5) การเกิดหัวใจห้องบนเต้นพลิ้ว (atrial fibrillation; AF) โดยพบว่า การใช้ยา bempedoic acid เกิด AF ร้อยละ 1.7 ส่วนในกลุ่มยาหลอก พบได้ร้อยละ 1.1

6) การลดลงของฮีโมโกลบิน (hemoglobin) และเม็ดเลือดขาว (leukocyte) การศึกษาทางคลินิกพบการลดลงของ hemoglobin ตั้งแต่ 2 mg/dL หรือมากกว่า ในกลุ่มที่ได้รับยา bempedoic acid ร้อยละ 5.1 ส่วนในกลุ่มยาหลอกพบร้อยละ 2.3 และพบการลดลงของ leukocyte จนต่ำกว่าค่าปกติได้ถึงร้อยละ 9.0 และร้อยละ 6.7 ในกลุ่มที่ได้รับยา bempedoic acid และยาหลอก ตามลำดับ

7) การเพิ่มขึ้นของเกล็ดเลือด (platelet) โดยพบการเพิ่มขึ้นของเกล็ดเลือดจำนวน 100×10^9 /ลิตร ร้อยละ 10.1 จากการได้รับยา bempedoic acid และพบได้ร้อยละ 4.7 ในกลุ่มยาหลอก

การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา^{13, 14}

ยา bempedoic acid, ETC-1002-CoA และยาที่ถูกเปลี่ยนสภาพ (glucuronide form) ไม่ถูกเปลี่ยนสภาพโดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ในตับ และสารดังกล่าวยังไม่แสดงผลต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP จึงทำให้โอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของยา bempedoic acid ที่เกิดผ่านกลไกการเมแทบอลิซึมมีน้อย การใช้ยา bempedoic acid ร่วมกับยาอื่นจึงมีความปลอดภัยค่อนข้างสูง อย่างไรก็ตาม bempedoic acid glucuronide เป็น substrate ของ organic anion transporter 3 (OAT3) และ bempedoic acid สามารถยับยั้งการทำงานของ OAT3, organic anion transporter protein (OATP) 1B1 (OATP1B1) และ OATP1B3 ได้เล็กน้อย และสามารถยับยั้งการทำงานของ OAT2 ในหลอดทดลอง ซึ่งเป็นกลไกที่ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของระดับกรดยูริกและครีเอตินิน (creatinine) ในเลือด

ข้อมูลการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาอื่นกับยา bempedoic acid มีดังนี้

- การใช้ยา bempedoic acid ร่วมกับยา probenecid พบว่า มีการเพิ่มขึ้นของ AUC และ C_{max}

ของยา bempedoic acid เท่ากับ 1.7 และ 1.2 เท่า ตามลำดับ ซึ่งไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา bempedoic acid

- การใช้ยา bempedoic acid ร่วมกับยากลุ่ม statin พบว่า ยา bempedoic acid สามารถเพิ่ม AUC และ C_{max} ของยา simvastatin, pravastatin, atorvastatin และ rosuvastatin ได้ประมาณ 2, 2, 1.7 และ 1.7 เท่า ตามลำดับ จึงมีคำแนะนำให้กำหนดขนาดยาสูงสุดต่อวันของยา simvastatin และ pravastatin เมื่อใช้ร่วมกับยา bempedoic acid เท่ากับ 20 และ 40 มิลลิกรัม ตามลำดับ

- การใช้ยา bempedoic acid ร่วมกับยา ezetimibe นั้น ไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยา

- การใช้ยา bempedoic acid ร่วมกับยา warfarin คาดว่าจะไม่มีการเกิดปฏิกิริยาระหว่างกัน เนื่องจากยา bempedoic acid ไม่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP ส่วนข้อมูลการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของยาชนิดอื่นกับยา bempedoic acid นั้นยังจำเป็นต้องมีการรวบรวมข้อมูลต่อไป

ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของยา bempedoic acid

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ของยา bempedoic acid มีหลายการศึกษา (ตารางที่ 1) มีทั้งการศึกษาที่ได้ผลสิ้นสุดแล้วและการศึกษาที่กำลังทำการศึกษาอยู่ เมื่อแบ่งลักษณะของการใช้ยา bempedoic acid ในการศึกษาทั้งหมด สามารถแบ่งลักษณะของการใช้ยา bempedoic acid ได้ดังรายละเอียดต่อไปนี้

● **การใช้ยา bempedoic acid แบบยาเดี่ยวในผู้ที่ใช้อยู่ยากลุ่ม statin อยู่แล้ว แต่ยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย**

การศึกษาแรกมีชื่อว่า CLEAR-Harmony ดำเนินการวิจัยโดย Ray KK และคณะ¹⁵ มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา

bempedoic acid ขนาด 180 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ ในผู้ป่วยภาวะไขมันผิดปกติที่เป็น CVD หรือผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงซึ่งมีสาเหตุมาจากพันธุกรรม (heterozygous familial hypercholesterolemia; HeFH) และได้รับยากลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ทนได้ (maximally tolerated dose) แต่ยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ให้ต่ำกว่า 70 mg/dL ได้ จำนวน 2,230 คน ผลการศึกษาพบว่า ในสัปดาห์ที่ 12 กลุ่มที่ได้รับยา bempedoic acid มีการลดลงของระดับ LDL-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก และเมื่อเทียบกับระดับ LDL-C เริ่มต้น (difference -18.1%; 95%CI -20.0 to -16.1; p<0.001) ส่วนภาพรวมการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในสัปดาห์ที่ 52 ของกลุ่มที่ได้รับยา bempedoic acid ไม่มีความแตกต่างกับยาหลอก นอกจากนี้ ผู้วิจัยยังทำการศึกษาข้อมูลความปลอดภัยของยา bempedoic acid ในระยะยาว คือมากกว่า 52 สัปดาห์ ต่อในการทดลองแบบเปิด (open label) ที่ชื่อว่า CLEAR-OLE ในผู้ป่วยจำนวน 1,452 คนที่เหลือ¹⁶ ซึ่งยังคงอยู่ระหว่างการดำเนินงานวิจัย ต้องรอผลการศึกษาต่อไป

อีกการศึกษาหนึ่ง คือ CLEAR-Wisdom เป็นการศึกษาศึกษาของ Goldberg AC และคณะ¹⁷ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา bempedoic acid ขนาด 180 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ โดยศึกษาในผู้ป่วยภาวะไขมันผิดปกติที่เป็น CVD หรือผู้ที่เป็น HeFH และได้รับยากลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ทนได้ แต่ยังมีระดับ LDL-C ≥ 100 mg/dL จำนวน 779 คน ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ในสัปดาห์ที่ 12 กลุ่มที่ได้รับยา bempedoic acid มีการลดลงของระดับ LDL-C ได้มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-15.1% และ 2.4% ตามลำดับ; difference -17.4%; 95%CI -21.0% to -13.9%; p<0.001)

ตารางที่ 1 ข้อมูลของการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ของยา bempedoic acid^{22, 23}

การศึกษา	รูปแบบการศึกษา	ผู้เข้าร่วมการศึกษา	ระยะเวลา	กลุ่มเปรียบเทียบ	ผลลัพธ์การศึกษา
CLEAR-Harmony ¹⁵	Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled	N=2,230; high CV risk patients (ASCVD and/or HeFH) in maximally tolerated statin and LDL-C \geq 70 mg/dL	52 weeks	BA 180 mg/d Placebo	1 outcome: treatment-related AEs 2 outcome: changes in LDL-C, hs-CRP, non-HDL-C, TC, and apo B at 12, 24, and 52 weeks
CLEAR-Harmony OLE ¹⁶	Open-label extension, single-group	N=1,452 (continued from CLEAR-Harmony)	Open-label extension	BA 180 mg/d	1 outcome: treatment-related AEs 2 outcome: changes in LDL-C, hs-CRP, non-HDL-C, TC, and apo B at 52, 78 weeks
CLEAR-Wisdom ¹⁷	Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled	N=779; high CV risk patients (ASCVD and/or HeFH) despite on maximally tolerated dose of statin and LDL-C \geq 100 mg/dL	52 weeks	BA 180 mg/d Placebo	Change in LDL-C from baseline through 12 weeks
CLEAR-Serenity ¹⁸	Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled	N=345; subjects requiring lipid modifying therapy for primary/secondary CVD prevention, statin intolerance	24 weeks	BA 180 mg/d Placebo	Change in LDL-C from baseline through 12 weeks
NCT03337308 ¹⁹	Randomized, double-blind, 4 parallel groups	N=350; subjects requiring lipid-modifying therapy in maximally tolerated statin for primary/secondary CVD prevention	12 weeks	1) BA 180 mg/d + ezetimibe 10 mg/d; 2) BA 180 mg/d; 3) ezetimibe 10 mg/d; 4) placebo	Change in LDL-C from baseline through 12 weeks
CLEAR-Tranquility ²⁰	Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled	N=269; LDL-C \geq 100 mg/dL and statin intolerance	12 weeks	BA 180 mg/d + ezetimibe 10 mg/d Ezetimibe 10 mg/d + placebo	Change in LDL-C from baseline through 12 weeks
CLEAR-Outcomes ²¹	Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled	N=12,000; high CV risk patients, statin intolerance, LDL-C between 100 and 190 mg/dL at screening	3.5 years	BA 180 mg/d Placebo	First occurrence of CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization

1 outcome = primary outcome; 2 outcome = secondary outcome; AEs = adverse events; apo B = apolipoprotein B; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; BA = bempedoic acid; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia; hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; mg/d = milligram per day; mg/dL = milligram per deciliter; MI = myocardial infarction; TC = total cholesterol

● การใช้ยา bempedoic acid แบบยาเดี่ยวใน ผู้ที่ไม่สามารถใช้อากลุ่ม statin ได้

การศึกษาของ Laufs U และคณะ (CLEAR-Serenity)¹⁸ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา bempedoic acid ขนาด 180 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ ในผู้ป่วยภาวะไขมันผิดปกติที่มีประวัติเคยเกิด statin intolerance จากยาากลุ่ม statin มากกว่า 2 ชนิดขึ้นไป และยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย จำนวน 345 คน พบว่า ในสัปดาห์ที่ 12 กลุ่มที่ได้รับยา bempedoic acid มีการลดลงของระดับ LDL-C ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (-23.6% และ -1.3% ตามลำดับ; difference -21.4%; 95%CI -25.1% to -17.7%; p<0.001)

● การใช้ยา bempedoic acid ร่วมกับยา ezetimibe ในผู้ที่ใช้อากลุ่ม statin อยู่แล้ว แต่ยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย

การศึกษาของ Ballantyne CM และคณะ¹⁹ ได้ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา bempedoic acid ในผู้ป่วยภาวะไขมันผิดปกติที่เป็น CVD หรือเป็น HeFH และได้รับยาากลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ทนได้ แต่ยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ได้ยา bempedoic acid ขนาด 180 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยา ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน ในลักษณะเป็น fixed-dose combination; กลุ่มที่ 2 ได้ยา bempedoic acid ขนาด 180 มิลลิกรัมต่อวัน; กลุ่มที่ 3 ได้ยา ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน และกลุ่มที่ 4 ได้รับยาหลอก เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา bempedoic acid ร่วมกับยา ezetimibe มีการลดลงของระดับ LDL-C ได้ดีกว่าและมีความแตกต่างจากกลุ่มที่ 2, 3 และ 4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-36.2%, -17.2%, -23.2% และ 1.8% ตาม

ลำดับ; p<0.001)

● การใช้ยา bempedoic acid ร่วมกับยา ezetimibe ในผู้ที่ไม่สามารถใช้อากลุ่ม statin ได้

การศึกษาชื่อว่า CLEAR-Tranquility ของ Ballantyne CM และคณะ²⁰ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา bempedoic acid ขนาด 180 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยา ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยภาวะไขมันผิดปกติที่มีประวัติ statin intolerance จากยาากลุ่ม statin มากกว่า 2 ชนิดขึ้นไป และมีระดับ LDL-C ≥ 100 mg/dL ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ในสัปดาห์ที่ 12 กลุ่มที่ได้รับยา bempedoic acid ร่วมกับยา ezetimibe มีการลดลงของระดับ LDL-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe กับยาหลอก (-23.5% และ +5.0% ตามลำดับ; difference -28.5%; p<0.001)

นอกจากการศึกษาข้างต้นซึ่งเป็นการศึกษาผลของการใช้ยา bempedoic acid ต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับ LDL-C แล้ว ยังมีผลการศึกษาของการได้รับยา bempedoic acid ต่อการเกิด major adverse cardiovascular events (MACE) ที่กำลังอยู่ในระหว่างการดำเนินงานวิจัยด้วย เป็นการศึกษาชื่อว่า CLEAR-outcome²¹ โดยศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา bempedoic acid ขนาด 180 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับยาหลอกต่อการเกิด MACE ในผู้ป่วยภาวะไขมันผิดปกติที่มีประวัติเคยเกิด statin intolerance จากยา กลุ่ม statin มากกว่า 2 ชนิดขึ้นไป มีระดับ LDL-C ≥ 100 mg/dL และมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด CVD หรือกำลังเกิด CVD ทั้งนี้ ผู้วิจัยคาดว่าจะมีผู้เข้าร่วมในการศึกษาประมาณ 14,014 คน และคาดการณ์ระยะเวลาการศึกษาไว้ประมาณ 3.5 ปี ซึ่งคาดว่าจะเสร็จสิ้นในปี พ.ศ. 2565

ข้อบ่งใช้ และขนาดยาที่แนะนำ¹⁴

Bempedoic acid ได้ถูกรับรองให้ใช้เป็นยาเสริม ร่วมกับการปรับเปลี่ยนอาหาร และยาในกลุ่ม statin เพื่อลด ระดับ LDL-C เพิ่มเติมในผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่ที่มีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงซึ่งมีสาเหตุมาจากพันธุกรรม (HeFH) หรือผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด

ยา bempedoic acid มีจำหน่ายในรูปแบบยา เม็ด ขนาดเม็ดละ 180 มิลลิกรัม ส่วนขนาดยาที่แนะนำ ให้ใช้ในการรักษา คือ รับประทานครั้งละ 180 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง พร้อมหรือไม่พร้อมกับการกินก็ได้

บทบาทของยา bempedoic acid ในเวชปฏิบัติ

ยาในกลุ่ม statin ยังคงเป็นยาอันดับแรกที่แนะนำ ให้เลือกใช้เพื่อรักษาภาวะไขมันผิดปกติ ลดความเสี่ยง ของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และป้องกันการ กลับเป็นโรคซ้ำตามแนวทางเวชปฏิบัติภาวะไขมันผิดปกติ ของประเทศไทยและต่างประเทศ⁴ โดยมีการกำหนด ระดับ LDL-C เป้าหมายตามระดับความเสี่ยงในการเกิด โรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยแต่ละราย อย่างไรก็ตาม ในผู้ที่ได้รับยาในกลุ่ม statin แล้ว แต่ยังไม่ได้ผลการ รักษา คือ ระดับ LDL-C ตามเป้าหมาย หรือไม่สามารถ ทนอาการข้างเคียงจากยาในกลุ่ม statin ได้ โดยเฉพาะ อาการข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อ แนวทางเวชปฏิบัติได้ระบุ ให้พิจารณาใช้ยา ezetimibe หรือยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitor เพิ่มเติม โดยหวังผลในการช่วยลดระดับ LDL-C ให้ ได้ตามเป้าหมายของการรักษา แต่ด้วยยา bempedoic acid เป็นยาใหม่ จึงยังไม่มีผลการกล่าวถึงบทบาทของยา ในแนวทางเวชปฏิบัติดังกล่าว

แต่หากพิจารณาจากข้อมูลการศึกษาทางคลินิก ของยา bempedoic acid ที่สรุปไว้ข้างต้น ยา bempedoic acid น่าจะเป็นยาทางเลือกในข้อบ่งใช้ต่อไปนี้ คือ ใช้เป็นยาเสริมกับยาในกลุ่ม statin เพื่อลดระดับ LDL-C เพิ่มเติมในผู้ป่วย HeFH หรือผู้ที่มีความเสี่ยงสูง

ต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือ อาจพิจารณาใช้เป็น ยาเดี่ยวแทนยาในกลุ่ม statin เพื่อช่วยลดระดับ LDL-C ในผู้ที่ไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม statin ได้ หรือ อาจพิจารณา ใช้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่กลุ่ม statin เช่น ezetimibe เพื่อช่วยลดระดับ LDL-C ให้ได้ตามเป้าหมาย และหากผลของการศึกษา CLEAR-outcome เป็นที่น่า พพอใจ ก็จะทำให้ยา bempedoic acid มีบทบาทในการ ใช้เพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ที่มี ภาวะไขมันผิดปกติได้ชัดเจนมากยิ่งขึ้น

บทสรุป

ยา bempedoic acid เป็นยาโมเลกุลขนาดเล็ก ตัวแรกที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ ACLY แบบ competitive inhibitor ซึ่ง ACLY เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับ กระบวนการสังเคราะห์ไขมันในวิถีเดียวกันกับยาในกลุ่ม statin ส่งผลลดระดับ LDL-C โดยเพิ่มการเก็บกลับ LDL-C เข้าสู่เซลล์ได้ การลดระดับ LDL-C มีความแตกต่างกันไปตามลักษณะของผู้ป่วยและวิธีการใช้ยาทั้ง ที่ใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาลดไขมันชนิดอื่น ยา bempedoic acid มีข้อมูลความปลอดภัยเป็นที่น่า พพอใจ และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ทั้งนี้เป็น เพราะยาออกฤทธิ์จำเพาะเจาะจงกับเซลล์ตับ เนื่องจาก จะต้องถูกเปลี่ยนแปลงให้เป็นรูปแบบออกฤทธิ์โดย เอนไซม์ที่พบในระดับเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ไม่พบ ในเซลล์กล้ามเนื้อ จึงทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อ น้อย อย่างไรก็ตาม อาการไม่พึงประสงค์ที่ควรติดตาม และให้ความระวังจากการใช้ยา bempedoic acid ได้แก่ การเพิ่มระดับกรดยูริกในเลือด การเกิด tendon rupture การลดลงของระดับฮีโมโกลบินและเม็ดเลือด ขาว การศึกษาทางคลินิกของยา bempedoic acid แสดงให้เห็นว่ายาน่าจะมีบทบาทสำคัญในการรักษาภาวะ ไขมันผิดปกติได้ โดยเฉพาะในผู้ที่ไม่สามารถทนต่อยา กลุ่ม statin ได้ หรือผู้ที่ไม่สามารถลดระดับ LDL-C ได้

ตามเป้าหมายแม้จะได้รับยากลุ่ม statin แล้วก็ตาม อย่างไรก็ตาม ยา bempedoic acid ยังคงจำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติม ทั้งในแง่ของความปลอดภัย

ระยะยาว และประโยชน์ต่อการป้องกันการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือดหรือการกลับเป็นซ้ำ อันเป็นผลลัพธ์สำคัญของการรักษาภาวะไขมันผิดปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Srivanichakorn S. Morbidity and mortality situation of non-communicable diseases (diabetes type 2 and cardiovascular diseases) in Thailand during 2010-2014. *Dis Cont J.* 2017;43(4):379-89.
2. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(25):2631-9.
3. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016;388(10059):2532-61; 2017;389(10069):602.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88.
5. Salami JA, Warraich H, Valero-Elizondo J, et al. National trends in statin use and expenditures in the US adult population from 2002 to 2013: Insights from the medical expenditure panel survey. *JAMA Cardiol.* 2017;2(1):56-65.
6. Ahmad Z. Statin intolerance. *Am J Cardiol.* 2014; 113:1765-71.
7. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-97.
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18): 1713-22.
9. Ameer F, Scanduzzi L, Hasnain S, Kalbacher H, Zaidi N. De novo lipogenesis in health and disease. *Metabolism.* 2014;63(7):895-902.
10. Feng X, Zhang L, Xu S, Shen AZ. ATP-citrate lyase (ACLY) in lipid metabolism and atherosclerosis: an updated review. *Prog Lipid Res* 2020;77:101006.
11. Ference BA, Ray KK, Catapano AL, et al. Mendelian randomization study of acly and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2019;380(11):1033-42.
12. Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, et al. Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(3):676-83.
13. Markham A. Bempedoic acid: first approval. *Drugs.* 2020;80(7):747-53.
14. NEXLETOL [package insert; revised 02/2020]. Ann Arbor (MI): Esperion Therapeutics Inc; 2008.
15. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce ldl cholesterol. *N Engl J Med.* 2019;380(11):1022-32.
16. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 - . Identifier NCT03067441, Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE); 2017 Mar 1 [cited 2020 May 19]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441>.
17. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: The CLEAR Wisdom randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;322:1780-8.
18. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(7):e011662.
19. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(6):593-603.
20. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018;277:195-203.
21. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 - . Identifier

NCT02993406, Evaluation of major cardiovascular events in patients with, or at high risk for, cardiovascular disease who are statin intolerant treated with bempedoic acid (ETC-1002) or placebo (CLEAR Outcomes); 2016 Dec 15 [cited 2020 May 19]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406>.

22. Zagelbaum NK, Yandrapalli S, Nabors C, Frishman WH. Bempedoic acid (ETC-1002): ATP citrate lyase inhibitor: review of a first-in-class medication with potential benefit in statin-refractory cases. *Cardiol Rev.* 2019;27(1):49-56.
23. Saeed A, Ballantyne CM. Bempedoic acid (ETC-1002): a current review. *Cardiol Clin.* 2018;36(2):257-64.

แบบทดสอบบทความทางการศึกษาต่อเนื่อง

คำชี้แจง เลือกคำตอบที่ถูกต้องเพียงคำตอบเดียว

- ข้อใดกล่าว **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับกระบวนการสังเคราะห์ไขมันใหม่ (de novo lipogenesis)
 - กระบวนการส่วนใหญ่จะเกิดที่ตับและเนื้อเยื่อไขมัน
 - เป็นกระบวนการสังเคราะห์กรดไขมันจากคาร์โบไฮเดรตส่วนเกิน
 - กรดไขมันที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นใหม่จัดถูกเก็บในรูปแบบของไตรกลีเซอไรด์
 - กระบวนการ de novo lipogenesis มีบทบาทอย่างมากต่อระดับไตรกลีเซอไรด์ในร่างกาย
- ข้อใดเป็นหน้าที่ของเอนไซม์ ATP citrate lyase (ACLY)
 - เปลี่ยน citrate เป็น acetyl-CoA
 - เปลี่ยน acetyl-CoA เป็น HMG-CoA
 - เปลี่ยน oxaloacetate เป็น acetyl-CoA
 - เปลี่ยน acetyl-CoA เป็น malonyl CoA
- เอนไซม์ในข้อใดจัดเป็น rate-limiting step ของกระบวนการสังเคราะห์กรดไขมัน
 - ATP citrate lyase
 - Acetyl-CoA carboxylase
 - HMG-CoA reductase
 - HMG-CoA synthetase
- เอนไซม์ในข้อใดจัดเป็น rate-limiting step enzyme ของกระบวนการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล
 - ATP citrate lyase
 - Acetyl-CoA carboxylase
 - HMG-CoA reductase
 - HMG-CoA synthetase
- ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของยา bempedoic acid
 - ATP citrate lyase inhibitor
 - Acetyl-CoA carboxylase inhibitor
 - HMG-CoA reductase inhibitor
 - HMG-CoA synthetase inhibitor
- เหตุใดยา bempedoic acid จึงทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อน้อย
 - ยา bempedoic acid ไม่ถูกพบในเซลล์กล้ามเนื้อ
 - ยา bempedoic acid ส่งผลต่อระดับคอเลสเตอรอลในเซลล์น้อย
 - เอนไซม์เป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยา bempedoic acid ไม่ถูกพบในเซลล์กล้ามเนื้อ
 - เอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนสภาพยา bempedoic acid เป็นรูปออกฤทธิ์ไม่ถูกพบในเซลล์กล้ามเนื้อ

7. ข้อใดกล่าว **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับการกระตุ้น AMPK ของยา bempedoic acid
 - ก. ทำให้เกิดการเติมหมู่ฟอสเฟตกับเอนไซม์ acetyl-CoA carboxylase ส่งผลให้การทำงานของเอนไซม์นี้ถูกยับยั้ง
 - ข. ทำให้เกิดการเติมหมู่ฟอสเฟตกับเอนไซม์ HMG-CoA reductase ส่งผลให้การทำงานของเอนไซม์นี้ถูกยับยั้ง
 - ค. เกิดขึ้นเฉพาะในสัตว์ฟันแทะ เพราะต้องอาศัยการจับกับส่วนของโปรตีน -1 ซึ่งไม่พบในมนุษย์
 - ง. ส่งผลเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด และลดระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด
8. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา bempedoic acid
 - ก. อาหารไม่มีผลต่อค่าชีวประสิทธิผลของยา
 - ข. ยาถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ CYP450
 - ค. น้ำหนักมีผลต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา
 - ง. ยาถูกขับออกทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงเป็นหลัก
9. ข้อใดกล่าว **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับการใช้ยา bempedoic acid ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ
 - ก. สามารถใช้ในผู้ที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปีได้
 - ข. ไม่แนะนำให้ใช้ยา bempedoic acid ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์และให้นมบุตร
 - ค. ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องน้อยถึงปานกลาง
 - ง. ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องน้อยถึงปานกลาง
10. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของยา bempedoic acid
 - ก. ยามีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP450
 - ข. ยาไม่มีผลต่อการทำงานของ organic anion transporter
 - ค. ควรจำกัดขนาดยาสูงสุดของยา simvastatin เมื่อใช้ร่วมกับยา bempedoic acid ให้ไม่เกิน 40 มิลลิกรัมต่อวัน
 - ง. ควรจำกัดขนาดยาสูงสุดของยา pravastatin เมื่อใช้ร่วมกับยา bempedoic acid ให้ไม่เกิน 40 มิลลิกรัมต่อวัน
11. ข้อใดกล่าว **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของยา bempedoic acid
 - ก. ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาความปลอดภัยระยะยาวนานกว่า 1 ปี
 - ข. ขนาดยา bempedoic acid ที่ใช้ในการศึกษาทางคลินิก คือ 180 มิลลิกรัมต่อวัน
 - ค. Maximally tolerated statin หมายถึง ขนาดของยาในกลุ่ม statin ชนิด high-intensity
 - ง. ผู้ป่วยที่เคยเกิด statin intolerance คือ ไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม statin จากอาการไม่พึงประสงค์ตั้งแต่ 2 ตัวขึ้นไป

12. ข้อใดกล่าว **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับรูปแบบของการใช้ยา bempedoic acid ในการศึกษาทดลองทางคลินิก
- ใช้เป็นยาเดี่ยวในผู้ที่ใช้หรือไม่ใช้ยากลุ่ม statin
 - ใช้ร่วมกับยา ezetimibe ในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม statin อยู่
 - ใช้ร่วมกับยา ezetimibe ในผู้ที่ไม่สามารถใช้ยากลุ่ม statin ได้
 - ใช้ร่วมกับยา fenofibrate ในผู้ที่ไม่สามารถใช้ยากลุ่ม statin ได้
13. ข้อใด **ไม่ใช่** อาการไม่พึงประสงค์ของยา bempedoic acid ที่พบได้บ่อย
- Anemia
 - Muscle spasm
 - Pain in extremity
 - Seizure
14. ผู้ป่วยในข้อใด **ไม่ใช่** กลุ่มที่ต้องให้ความระมัดระวังการใช้ยา bempedoic acid
- โรคเกาต์
 - ใช้ยากลุ่ม macrolides
 - มีความผิดปกติของ tendon
 - โรคมะเร็งเม็ดเลือดที่มีความผิดปกติของระดับกรดยูริก
15. ข้อใดกล่าว **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับกลุ่มประชากรที่จะได้รับประโยชน์จากการนำยา bempedoic acid ไปใช้ในเวชปฏิบัติ
- ผู้ที่ไม่สามารถใช้ยากลุ่ม statin ได้
 - ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด CVD ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยากลุ่ม statin ได้
 - ผู้ที่ได้รับยากลุ่ม statin แล้ว แต่ยังมีระดับ LDL-C สูงกว่าเป้าหมายการรักษาอยู่
 - ผู้ที่ได้รับยากลุ่มลดไขมันกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ยากลุ่ม statin แล้ว แต่ยังมีระดับ LDL-C สูงกว่าเป้าหมายการรักษาอยู่

กระดาษคำตอบ

เรื่อง ATP Citrate Lyase Inhibitors: A Novel Target for Treatment of Dyslipidemia

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-003-07-2563 จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

ภาณพงศ์ เทียนสุวรรณ, ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์

ชื่อ-นามสกุล (ภก./ภญ.).....เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์/วิชาชีพ. ภ.....

เลขที่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)..... (ถ้ามี)

กรณีท่านไม่ได้เป็นสมาชิก ท่านต้องการ

- () สมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ในอัตรา 1,000 บาทตลอดชีพ
(ท่านไม่ต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท โดยเริ่มต้นตั้งแต่บทความนี้เป็นต้นไป
กรุณากรอกใบสมัครสมาชิกในเล่ม และส่งใบสมัครสมาชิกพร้อมกระดาษคำตอบนี้
- () ไม่สมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
(ท่านต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท สำหรับบทความนี้)

การชำระเงิน

- () ธนาณัติ สั่งจ่าย ปณ. สันติสุข 10113 ในนาม “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”
- () โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธ. กสิกรไทย สาขาสุขุมวิท 57 เลขที่ 046-2-73779-3
ชื่อบัญชี “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” (โปรดแนบหลักฐานการโอนเงินพร้อมชื่อผู้โอน)

• ค่าสมัครสมาชิก 1,000 บาท ตลอดชีพ	บาท
• ค่าตรวจและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท (กรณีท่านเป็นสมาชิกหรือสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ไม่ต้องจ่ายในส่วนนี้)	บาท
รวม	บาท

ท่านต้องการให้แจ้งผลการตรวจสอบไปยัง

- () E-mail ของท่าน คือ.....
- () ไปรษณีย์บัตรหรือซองเปล่าติดแสตมป์เจ้าหน้าที่ของท่านเอง ซึ่งได้แนบมาพร้อมกับกระดาษคำตอบนี้แล้ว



ทำเครื่องหมายกากบาท (X) ในตัวเลือกเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อที่	ก	ข	ค	ง
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

ข้อที่	ก	ข	ค	ง
11				
12				
13				
14				
15				

ลายเซ็นของท่าน.....

ความคิดเห็นต่อบทความและคำถาม

เรื่อง TP Citrate Lyase Inhibitors: A Novel Target for Treatment of Dyslipidemia

ใส่เครื่องหมายกากบาท (X) ในช่องที่ท่านเลือก

	เห็นด้วย อย่างยิ่ง	เห็นด้วย	เฉยๆ	ไม่เห็น ด้วย	ไม่เห็น ด้วย อย่างยิ่ง
1. ท่านคิดว่าบทความเรื่องนี้ มีเนื้อหาเหมาะสม					
2. ท่านคิดว่าท่านได้ประโยชน์จากบทความนี้ ในการปฏิบัติงานของท่าน					
3. ท่านคิดว่าคำถามท้ายบทความ มีความเหมาะสม					
4. ท่านคิดว่าจำนวนคำถามท้ายบทความ มีความเหมาะสม					

