

ยายับยั้งพีซีเอสเค 9

PCSK9 Inhibitors

วรวรรณ ตั้งจิตเพียรพงศ์ ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

e-mail: bkwn2528@gmail.com

Worawan Tungjitphanpong, B.Pharm.

Pharmacy Department,

King Chulalongkorn Memorial Hospital

e-mail: bkwn2528@gmail.com

บทคัดย่อ

ยายับยั้งพีซีเอสเค 9 เป็นยารักษาภาวะไขมันในเลือดสูงกลุ่มใหม่ที่ได้รับการพัฒนาขึ้นมา จัดเป็นยาในกลุ่ม Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) inhibitors ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง PCSK9 ยาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพลดระดับแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลได้ดีในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงที่ไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม statin ได้หรือใช้ยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดแล้วยังไม่สามารถลดระดับแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลได้ตามเป้าหมาย ผลข้างเคียงจากการใช้ยาได้แก่ คอหอยและจมูกอักเสบ ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน และอาการไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีดยา ปัจจุบันยายับยั้งพีซีเอสเค 9 ที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาเพื่อรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงมี 3 ชนิด ได้แก่ alirocumab, evolocumab และ inclisiran

Abstract

PCSK9 inhibitors is a new class of drugs for dyslipidemia that has been developed. Drugs work by inhibiting PCSK9 and are classified in Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 inhibitors. These drugs effectively reduce LDL-cholesterol (LDL-C) level for treatment of hypercholesterolemia with statin intolerant or fail to achieve the target LDL-C with the maximum tolerated dose of statin. Adverse drug reactions are nasopharyngitis, upper respiratory tract infection and injection site reactions. Currently, the Food and Drug Administration of United States has approved three PCSK9 inhibitors for the treatment of hypercholesterolemia. These include alirocumab, evolocumab and inclisiran.

คำสำคัญ: ยาลดไขมันในเลือด; ยายับยั้งพีซีเอสเค 9; พีซีเอสเค 9

การอ้างอิงบทความ:

วรวรรณ ตั้งจิตเพียรพงศ์. ยายับยั้งพีซีเอสเค 9. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(1):48-65.

Keyword: antidyslipidemic drug; Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 inhibitors; PCSK9

Citation:

Tungjitphanpong W. PCSK9 inhibitors. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(1):48-65.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. ทราบบทบาทหน้าที่ของ PCSK9
2. อธิบายข้อบ่งชี้ ขนาดและการบริหารยา เภสัชจลนศาสตร์และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้จากยากลุ่มยับยั้ง PCSK9 ได้
3. ทราบข้อมูลที่สำคัญจากการศึกษาทางคลินิกของยากลุ่มยับยั้ง PCSK9

บทนำ¹⁻⁴

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) หมายถึง ภาวะที่มีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูง หรือระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง หรือ ระดับ low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ในเลือดสูง หรือ มีระดับ high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ในเลือดต่ำ

ระดับ LDL-C มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงตีบแข็ง (atherosclerosis) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคหัวใจและหลอดเลือด มีการศึกษาจำนวนมากที่แสดงให้เห็นว่า การใช้ยาเพื่อลดระดับ LDL-C สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และหากสามารถลดระดับ LDL-C ลงไปสู่ระดับต่ำได้มากเท่าใด พบว่าจะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้มากเท่านั้น² ดังนั้นควรมีการป้องกันปฐมภูมิในผู้ที่ยังไม่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด และการป้องกันทุติยภูมิเพื่อป้องกันการเกิดซ้ำในผู้ที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้ว ด้วยการให้ยาลดไขมันในเลือดเพื่อลดระดับ LDL-C ตามความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดย LDL-C มีหน้าที่หลักในการขนส่งคอเลสเตอรอลไปยังเซลล์ต่าง ๆ ที่มีตัวรับ LDL ได้แก่ ต่อมหมวกไต กล้ามเนื้อ ไต เป็นต้น ปกติ LDL-C เข้าสู่เซลล์ได้โดยจับกับตัวรับ LDL เพื่อให้ endosome ย่อย LDL - C ให้อยู่ในรูปคอเลสเตอรอลอิสระ ส่วนตัวรับ LDL จะถูกนำกลับไปใช้ใหม่ที่ผิวของเซลล์และรอจับกับ LDL-C เพื่อนำเข้ามาทำลายในเซลล์เป็นวงจรต่อไป ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดถูกควบคุมโดยหลายยีน แต่ยีนที่เป็นตัวหลักคือ ยีน LDL receptor และยีน Apolipoprotein B-100 ถ้าเกิดความผิดปกติของยีนดังกล่าว

จะทำให้ระดับไขมันในเลือดผิดปกติที่มีสาเหตุจากพันธุกรรม โรคที่พบได้บ่อยคือ ภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรม (familial hypercholesterolemia)

การค้นพบ Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9)^{3,4}

Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 2003 จากการรายงานว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมมีการกลายพันธุ์ของยีน PCSK9 แบบทำงานมากขึ้น ทำให้ตัวรับ LDL ลดลง ส่งผลให้ LDL-C ในเลือดสูงขึ้น และในปี ค.ศ. 2006 ค้นพบการกลายพันธุ์ของยีน PCSK9 แบบทำงานลดลง ทำให้การทำงานของ PCSK9 ลดลง ส่งผลให้มีตัวรับ LDL ในตับมากขึ้นและระดับ LDL-C ในเลือดต่ำ

PCSK9 เป็นโปรตีนในกลุ่ม proprotein convertase พบมากที่สุด และบางส่วนพบที่ลำไส้เล็กและไต ซึ่ง PCSK9 มีบทบาทต่อการเมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอลในตอนแรกอยู่ในรูป pro-PCSK9 เป็น proenzyme ที่ยังไม่มีการกระตุ้นแล้วเกิด autocatalytic cleavage จึงได้เป็น PCSK9 ทำหน้าที่จับกับตัวรับ LDL เมื่อ LDL-C จับกับตัวรับที่มี PCSK9 จับอยู่นั้นเมื่อ endocytosis เข้าสู่เซลล์ ตัวรับ LDL จะถูกทำลายภายในเซลล์ไปพร้อมกับ LDL-C ทำให้กระบวนการส่งตัวรับ LDL กลับไปใช้ใหม่ที่ผิวเซลล์ ทำให้มีตัวรับ LDL ลดลง ส่งผลให้ระดับ LDL-C ในกระแสเลือดสูงขึ้น ดังนั้นหาก PCSK9 ถูกยับยั้งจะทำให้ตัวรับ LDL ถูกนำกลับไปใช้ใหม่เพิ่มขึ้นจึงเพิ่มการจัด LDL-C ออกจากกระแสเลือด ดังนั้น PCSK9 จึงเป็นเป้าหมายใหม่ในการพัฒนายาผ่านกลไกการออกฤทธิ์ต่าง ๆ

ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง

คำแนะนำในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติตามแนวทางเวชปฏิบัติของ ESC/EAS guideline 2019⁵ และ ACC/AHA guideline 2018⁶

คำแนะนำในการรักษาตาม ESC/EAS guideline for the management of dyslipidaemias : lipid modification to reduce cardiovascular risk ปี ค.ศ. 2019⁵ ได้แนะนำเป้าหมายในการลดระดับ LDL-C ตามความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมทั้งการใช้ยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors ดังนี้

1. เป้าหมายในการลดระดับ LDL-C แบ่งตามความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (ตารางที่ 1)
 - ผู้ที่มีความเสี่ยงระดับสูงมาก แนะนำให้มีเป้าหมายของระดับ LDL-C น้อยกว่า 55 mg/dL (1.4 mmol/L) และลดระดับ LDL-C ลงอย่างน้อยร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับก่อนได้รับการรักษาโดยสามารถป้องกันทุติยภูมิในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ (ระดับคำแนะนำ class I) ป้องกันปฐมภูมิในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ไม่เกี่ยวกับพันธุกรรมได้ (คำแนะนำ class I) และป้องกันปฐมภูมิในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมได้ (ระดับคำแนะนำ class IIa) ทั้งนี้ระดับคำแนะนำ มีความหมาย ดังนี้

Class I: แนะนำให้ปฏิบัติ มีประโยชน์มากกว่าโทษ (มากกว่าอย่างเห็นได้ชัดเจน) มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยอย่างยิ่งและมีความคุ้มค่า

Class IIa: น่าปฏิบัติ มีเหตุผลที่จะปฏิบัติ มีประโยชน์มากกว่าโทษมาก น่าจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและน่าจะคุ้มค่า

Class IIb: อาจปฏิบัติ มีประโยชน์มากกว่าหรือเท่ากับโทษ ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่าเกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจไม่คุ้มค่า แต่ไม่ก่อให้เกิดอันตราย

Class III: ไม่ควรปฏิบัติ มีประโยชน์เท่ากับโทษ ไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและความคุ้มค่า และอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย หรือ ห้ามปฏิบัติ มีโทษมากกว่ามี

ประโยชน์

- ผู้ที่มีความเสี่ยงระดับสูง แนะนำให้มีเป้าหมายของระดับ LDL-C น้อยกว่า 70 mg/dL (1.8 mmol/L) และลดระดับ LDL-C ลงอย่างน้อยร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับก่อนได้รับการรักษา (ระดับคำแนะนำ class I)
- ผู้ที่มีความเสี่ยงระดับปานกลาง แนะนำให้มีเป้าหมายของระดับ LDL-C น้อยกว่า 100 mg/dL (2.6 mmol/L) (ระดับคำแนะนำ class IIa)
- ผู้ที่มีความเสี่ยงระดับต่ำ แนะนำให้มีเป้าหมายของระดับ LDL-C น้อยกว่า 116 mg/dL (3.0 mmol/L) (ระดับคำแนะนำ class IIb)

2. กรณีการป้องกันปฐมภูมิในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระดับสูงมากโดยไม่เกี่ยวกับพันธุกรรม ถ้าใช้ยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาและยา ezetimibe แล้ว LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมาย อาจพิจารณาให้ยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors (ระดับคำแนะนำ class IIb)

3. กรณีการป้องกันทุติยภูมิในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระดับสูงมาก ถ้าได้รับยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ร่วมกับยา ezetimibe แล้วค่า LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมาย แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors เพิ่ม (ระดับคำแนะนำ class I)

4. ผู้ที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระดับสูงมาก หากใช้ยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาร่วมกับยา ezetimibe แล้วค่า LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมาย แนะนำให้ยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors เพิ่ม (ระดับคำแนะนำ class I)

5. หากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อการใช้ยาในกลุ่ม statin ได้แม้ได้รับยาในขนาดต่ำร่วมกับยา ezetimibe แล้ว อาจพิจารณาให้ยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors (ระดับคำแนะนำ class IIb)

ความสามารถในการลด LDL-C เมื่อใช้ยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors เดี่ยว ๆ สามารถลด LDL-C ได้ร้อยละ 60 เมื่อใช้ร่วมกับ high intensity statin สามารถลด

ตารางที่ 1 การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด⁵

ประเภทของความเสี่ยง	ปัจจัยเสี่ยง
ความเสี่ยงระดับสูงมาก	- ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น ASCVD^a จากอาการทางคลินิกหรือ coronary angiography หรือ CT scan - โรคเบาหวานที่มี target organ damage^b หรือเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 มาเป็นระยะเวลานาน (มากกว่า 20 ปี) - โรคไตเรื้อรังที่มีระดับ eGFR น้อยกว่า 30 mL/min/1.73 m² - ความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต 10 ปีโดยประเมินด้วย SCORE model^c มากกว่าหรือเท่ากับ 10% - familial hypercholesterolemia ที่มี ASCVD หรือมีปัจจัยเสี่ยง^d ร่วมด้วย
ความเสี่ยงระดับสูง	- มีระดับคอเลสเตอรอลมากกว่า 310 mg/dL ระดับ LDL-C มากกว่า 190 mg/dL หรือความดันโลหิตมากกว่าหรือเท่ากับ 180/110 mmHg - ผู้ป่วย familial hypercholesterolemia ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น - โรคเบาหวานที่ไม่มี target organ damage^b หรือเป็นโรคเบาหวานมาเป็นระยะเวลายาวนานกว่าหรือเท่ากับ 10 ปี - ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีระดับ eGFR 30-59 mL/min/1.73 m² - ความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต 10 ปีโดยประเมินด้วย SCORE model^c มากกว่าหรือเท่ากับ 5% แต่น้อยกว่า 10%
ความเสี่ยงระดับปานกลาง	- มีอายุน้อย (โรคเบาหวานชนิดที่ 1 ที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปีหรือเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี) ที่เป็นเบาหวานมานานน้อยกว่า 10 ปีโดยไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น - ความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต 10 ปีโดยประเมินด้วย SCORE model^c มากกว่าหรือ เท่ากับ 1% แต่น้อยกว่า 5%
ความเสี่ยงระดับต่ำ	ความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต 10 ปีโดยประเมินด้วย SCORE model^c น้อยกว่า 1%

^a ASCVD หมายถึง ผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือภาวะเจ็บแน่นอกไม่คงที่หรือมีประวัติการเกิดภาวะเจ็บแน่นอกคงที่ หรือมีการเปิดหลอดเลือดแดงโคโรนารีที่อุดตัน (coronary revascularization) หรือมีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (TIA) หรือมีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (PAD)

^b Target organ damage หมายถึง โปรตีนรั่วในปัสสาวะ ความผิดปกติของจอประสาทตา ความผิดปกติของระบบประสาท

^c SCORE (systematic coronary risk estimation) ใช้ในการประเมินความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต 10 ปีข้างหน้าของประชากรยุโรปเป็นหลัก โดยพิจารณาจากอายุ เพศ ประวัติการสูบบุหรี่ systolic blood pressure และ total cholesterol ของผู้ป่วย

^d ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง : เป็นโรคเบาหวานเป็นระยะเวลานาน, CKD, มีหินปูนที่หลอดเลือด carotid หรือ femoral, calcium score ที่หลอดเลือดหัวใจมีค่ามากกว่า 100

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease

CKD = chronic kidney disease

CT = computed tomography

eGFR = estimated glomerular filtration rate

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol

PAD = peripheral artery disease

TIA = transient ischemic attack

LDL-C ได้ร้อยละ 75 และเมื่อใช้ร่วมกับ high intensity statin และ ezetimibe สามารถลด LDL-C ได้ถึงร้อยละ 85

การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงตาม ACC/AHA guideline on the management of blood cholesterol 2018⁶ ได้แนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors ดังนี้

1. การป้องกันปฐมภูมิในผู้ป่วยอายุ 30-75 ปี และมีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด heterozygous ที่ใช้ยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อได้ ร่วมกับ ezetimibe แล้วยังมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 100 mg/dL (2.6 mmol/L) อาจพิจารณาเพิ่มยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors ได้ (ระดับคำแนะนำ class IIb)

2. การป้องกันปฐมภูมิในผู้ป่วยอายุ 40-75 ปี ที่มีระดับ LDL-C เริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 220 mg/dL (5.7 mmol/L) ใช้ยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อได้ ร่วมกับ ezetimibe แล้วยังมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 130 mg/dL (3.4 mmol/L) อาจพิจารณาเพิ่มยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors ได้ (ระดับคำแนะนำเป็น class IIb)

3. การป้องกันทุติยภูมิในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระดับสูงมาก ได้แก่ ผู้ที่เคยเกิด major ASCVD events มากกว่า 1 ครั้ง หรือผู้ที่มีประวัติเคยเกิด major ASCVD event 1 ครั้ง ร่วมกับมี high-risk conditions มากกว่า 1 ข้อ (ตารางที่ 2) ที่ได้รับยาในกลุ่ม statin ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อได้ร่วมกับยา ezetimibe แล้วยังมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL (1.8 mmol/L) หรือ non-HDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 100 mg/dL (2.6 mmol/L) แนะนำให้พิจารณาเพิ่มยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors ได้ (ระดับคำแนะนำเป็น class I)

แนวทางการใช้ยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors ในเวชปฏิบัติของ ESC/EAS และ ACC/AHA แนะนำให้ปฏิบัติเช่นเดียวกันในการป้องกันระดับทุติยภูมิคือแนะนำให้พิจารณาเพิ่มยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors ในกลุ่มผู้ป่วย

ความเสี่ยงระดับสูงมากที่ได้รับยาในกลุ่ม statin ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ร่วมกับยา ezetimibe โดย ESC/EAS กำหนดให้เพิ่มยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors เป็นยาชนิดที่ 3 หากการใช้ยา 2 ชนิดแล้วยังมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 55 mg/dL ซึ่งต่างจาก ACC/AHA ที่กำหนดไว้มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL

บทความนี้จะกล่าวถึงข้อมูลทั่วไปและรายละเอียดเกี่ยวกับการศึกษาทางคลินิกของยาลดไขมันในกลุ่ม PCSK9 inhibitors 3 ชนิด ได้แก่ alirocumab, evolocumab และ inclisiran

Alirocumab

องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาอนุมัติ alirocumab เป็นยาชนิดแรกของกลุ่ม PCSK9 inhibitors เมื่อวันที่ 24 กรกฎาคม พ.ศ. 2558 และได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อวันที่ 28 ธันวาคม พ.ศ. 2560 ชื่อทางการค้าที่มีจำหน่ายในประเทศไทย คือ Praluent[®] 7-9

รูปแบบที่มีจำหน่าย⁸

รูปแบบปากกาที่บรรจุยาพร้อมฉีดยา (pre-filled pen) หรือกระบอกฉีดยาบรรจุยาพร้อมฉีดยา (pre-filled syringe) ขนาด 75 mg และ 150 mg ในประเทศไทยมีขนาด 75 mg จำหน่ายขนาดเดียว

ข้อบ่งใช้⁷⁻¹¹

1. รักษาภาวะไขมันในเลือดสูงปฐมภูมิ (primary hyperlipidemia) ทั้งภาวะไขมันในเลือดสูงไม่ใช้จากพันธุกรรมและจากพันธุกรรมชนิด heterozygous โดยใช้ร่วมกับการควบคุมอาหาร:

- ใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม statin เพียงชนิดเดียวหรือยาในกลุ่ม statin ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นในผู้ป่วยที่ไม่สามารถลด LDL-C ได้ตามเป้าหมายด้วยยา statin ขนาดสูงสุดที่สามารถทนได้ หรือ

- ใช้เพียงชนิดเดียวหรือใช้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นในผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่ม statin หรือมีข้อห้ามใช้ยาในกลุ่ม statin (ข้อบ่งใช้จากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศไทย)

2. ใช้ร่วมกับยาลดไขมันในเลือดกลุ่มอื่นในผู้ที่
มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด homozy-
gous (ข้อบ่งใช้ใหม่ที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐ-
อเมริกาอนุมัติเมื่อปี พ.ศ. 2564)

3. ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด
ในผู้ใหญ่ซึ่งเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ได้รับการ
ยืนยันว่ามีสาเหตุจากหลอดเลือดแดงแข็ง โดยการลด
ระดับ LDL-C ซึ่งใช้เป็นส่วนเสริมกับการแก้ไขปัจจัยเสี่ยง
อื่น ๆ โดย:

- ใช้ร่วมกับยากกลุ่ม statin ขนาดสูงสุดที่สามารถ
ทนได้ อาจมีหรือไม่มียาลดไขมันกลุ่มอื่น หรือ
- ใช้เพียงชนิดเดียวหรือใช้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่ม

อื่นในผู้ป่วยที่แพ้ยา statin หรือผู้ที่มีข้อห้ามใช้ยา statin
(ข้อบ่งใช้ที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐ-
อเมริกาอนุมัติเมื่อปี พ.ศ. 2562 และประเทศไทยอนุมัติ
เมื่อปีพ.ศ. 2565)

ขนาดและการบริหารยา⁸

ฉีดใต้ผิวหนังบริเวณต้นแขน ต้นขา หรือหน้าท้อง
ในขนาดยาเริ่มต้นที่ 75 mg ทุก 2 สัปดาห์ หลังได้รับ
ยาเป็นเวลานาน 4-8 สัปดาห์ ให้ติดตามค่า LDL-C
เพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย หาก
ระดับ LDL-C ยังไม่ได้ตามเป้าหมายให้พิจารณาปรับเป็น
ขนาดยาสูงสุดคือ 150 mg ทุก 2 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วย
ที่ต้องการลดระดับ LDL-C มากกว่าร้อยละ 60 อาจ

ตารางที่ 2 Major atherosclerotic cardiovascular disease events และ high risk condition ในการเกิดโรค
หัวใจและหลอดเลือด⁶

Major ASCVD events
• มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (ACS) ภายในเวลา 12 เดือนที่ผ่านมา • เคยมีประวัติภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (MI) • เคยมีประวัติโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (ischemic stroke) • มีอาการของโรคของหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (PAD) ที่มีค่า ankle-brachial น้อยกว่า 0.85 หรือเคยทำการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันหรือเคยตัดแขนหรือขามาก่อน
High-risk conditions
• อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป • มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด heterozygous • เคยผ่าตัดหลอดเลือดเลี้ยงหัวใจหรือสวนหลอดเลือดที่ไม่ใช่จากการรักษา major ASCVD event • โรคเบาหวาน • โรคความดันโลหิตสูง • โรคไตเรื้อรังที่มี eGFR = 15-59 mL/min/1.73 m² • สูบบุหรี่ • ระดับ LDL-C ≥100 mg/dL (≥2.6 mmol/L) ขณะที่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม statin ร่วมกับยา ezetimibe • มีภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive HF)

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease

MI = myocardial infarction

eGFR = estimated glomerular filtration rate

HF = heart failure

ACS = acute coronary syndrome

PAD = peripheral arterial disease

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol

พิจารณาขนาดยาเริ่มต้นที่ 150 mg ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 300 mg ทุก 4 สัปดาห์

ผู้ป่วยที่ฉีดขนาด 300 mg ให้แบ่งฉีดครั้งละ 150 mg จำนวน 2 ครั้ง โดยไม่ฉีดบริเวณเดียวกัน

หากลืมฉีดยาแต่ไม่เกิน 7 วันจากวันที่ต้องได้รับยา ให้ฉีดทันทีที่นึกได้และครั้งถัดไปให้กลับมาฉีดในวันเดิมที่เคยฉีด ถ้าต้องได้รับยาทุก 2 สัปดาห์ หากลืมเกิน 7 วันจากวันที่ต้องได้รับยา ให้รอฉีดยาครั้งต่อไปตามวันเดิมที่เคยฉีด และถ้าต้องได้รับยาทุก 4 สัปดาห์ หากลืมเกิน 7 วันจากวันที่ต้องได้รับยา ให้ฉีดทันทีที่นึกได้และให้นับเป็นวันฉีดใหม่ในเดือนถัดไป

กลไกการออกฤทธิ์

ยามีโครงสร้างเป็น human monoclonal antibody (IgG1 isotype) ออกฤทธิ์จำเพาะกับ PCSK9 ทำให้ PCSK9 ไม่สามารถจับกับตัวรับ LDL ได้ ดังนั้นตัวรับ LDL จึงไม่ถูกทำลายและถูกนำกลับมาใช้ใหม่ สามารถรับ LDL-C เข้ามาในตับเพื่อทำลาย ทำให้ระดับ LDL-C ในกระแสเลือดลดลง

การศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับ alirocumab งานวิจัยที่ 1 ODYSSEY COMBO I¹²

เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นแล้วที่มี LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL หรือผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มี LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 100 mg/dL โดยผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่สามารถทนอาการข้างเคียงได้หรือได้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่น จำนวน 316 คน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab 75 mg ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 209 คน หากสัปดาห์ที่ 8 ยังมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL ให้ปรับขนาดยาเพิ่มในสัปดาห์ที่ 12 เป็น 150 mg ทุก 2 สัปดาห์ เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 107 คน เป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ aliro-

cumab โดยวัดจากร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ LDL-C ในสัปดาห์ที่ 24 เทียบกับค่าเริ่มต้นและศึกษาความปลอดภัยของยาโดยพิจารณาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ผลการศึกษา: กลุ่มที่ได้รับ alirocumab มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 48.2 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 2.3 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น โดยค่าการเปลี่ยนแปลงของระดับ LDL-C ในกลุ่มที่ได้รับ alirocumab ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 45.9 นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีค่า LDL-C น้อยกว่า 70 mg/dL พบร้อยละ 75.0 ในกลุ่มที่ได้รับ alirocumab และร้อยละ 9.0 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (p -value < 0.0001) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การเสียชีวิตที่เกิดขึ้นจากยา และการหยุดใช้ยาไม่แตกต่างกัน แต่ผู้ป่วยกลุ่ม alirocumab เกิดอาการไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีดร้อยละ 5.3 ในขณะที่กลุ่มยาหลอกพบร้อยละ 2.8 โดยอาการที่เกิดขึ้นไม่มีผลต่อการหยุดยา

สรุปผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุม LDL-C ได้แม้ว่าจะได้รับยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุด การใช้ยา alirocumab สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.0001) โดยมีความปลอดภัยใกล้เคียงกัน

งานวิจัยที่ 2 ODYSSEY COMBO II¹³

เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel-group ศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นแล้วที่มี LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL หรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและมี LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 100 mg/dL โดยผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม statin ขนาดสูงสุดที่สามารถทนอาการข้างเคียงได้จำนวน 720 คน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับ alirocumab 75 mg ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 479 คน หากสัปดาห์ที่ 8 ยังมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL ให้ปรับขนาดยาเพิ่มในสัปดาห์ที่ 12 เป็น 150 mg ทุก 2 สัปดาห์ เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe 10

mg วันละ 1 ครั้ง จำนวน 241 คน เป็นระยะเวลา 104 สัปดาห์

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ alirocumab โดยวัดจากร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ LDL-C ในสัปดาห์ที่ 24 เทียบกับค่าเริ่มต้น รวมทั้งศึกษาความปลอดภัยของยาโดยพิจารณาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ผลการศึกษา: ในสัปดาห์ที่ 24 กลุ่มที่ได้รับ alirocumab มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 50.6 และกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 20.7 โดยการเปลี่ยนแปลง LDL-C ของกลุ่มที่ได้รับ alirocumab ลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับ ezetimibe ร้อยละ 29.8 และผู้ป่วยที่ได้ LDL-C ถึงเป้าหมายโดยมี LDL-C น้อยกว่า 70 mg/dL ในกลุ่ม alirocumab ร้อยละ 77.0 และกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe ร้อยละ 45.6 ($p\text{-value} < 0.0001$) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้เสียชีวิตเกิดขึ้นจาก alirocumab ร้อยละ 0.4 (มีจำนวน 2 คน โดยเกิดจากโรคหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน) และกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe ร้อยละ 1.7 (มีจำนวน 4 คน โดย 2 คนเกิดจากโรคหัวใจ) และเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบรุนแรงไม่แตกต่างกัน เกิดร้อยละ 18.8 ในกลุ่มที่ได้รับ alirocumab และเกิดร้อยละ 17.8 ในกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe และผู้ป่วยที่หยุดยาก่อนจบการศึกษาในกลุ่ม alirocumab ร้อยละ 7.5 เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe ร้อยละ 5.4 โดยไม่ได้ระบุสาเหตุที่ผู้ป่วยหยุดยาในแต่ละกลุ่ม

สรุปผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ไม่สามารถควบคุม LDL-C ได้แม้ว่าจะได้รับยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่สามารถทนอาการข้างเคียงได้แล้ว กลุ่ม alirocumab สามารถลดระดับ LDL-C ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.0001$) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe โดยมีความปลอดภัยใกล้เคียงกัน

งานวิจัยที่ 3 ODYSSEY HoFH¹⁴ เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด

homozygous ที่มี LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL โดยผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม statin หรือได้ยาลดไขมันกลุ่มอื่นร่วมด้วยจำนวน 69 คน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ alirocumab 150 mg ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 45 คน เทียบกับกลุ่มยาหลอกจำนวน 24 คน เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ alirocumab โดยวัดจากร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ LDL-C ในสัปดาห์ที่ 12 เทียบกับค่าเริ่มต้นและศึกษาความปลอดภัยของยาโดยพิจารณาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ผลการศึกษา: กลุ่มที่ได้รับ alirocumab มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 26.9 และกลุ่มยาหลอกมีระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 8.6 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น โดยค่าการเปลี่ยนแปลงของระดับ LDL-C ในกลุ่มที่ได้รับ alirocumab ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 35.6 ($p\text{-value} < 0.0001$) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างกัน กลุ่มที่ได้รับ alirocumab เกิดร้อยละ 44.4 ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาหลอกเกิดร้อยละ 50.0 โดยอาการที่เกิดขึ้นไม่มีผลต่อการหยุดยา

สรุปผลการศึกษา: การให้ alirocumab สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ายาหลอกในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด homozygous อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.0001$) โดยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน

งานวิจัยที่ 4 ODYSSEY Long term¹⁵ เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นแล้วหรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มี LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL โดยผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่สามารถทนอาการข้างเคียงได้ หรือได้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นจำนวน 2,341 คน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ alirocumab 150 mg ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 1,553 คน เทียบกับกลุ่มยาหลอกจำนวน 788 คน เป็นระยะเวลา 78 สัปดาห์

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ alirocumab โดยวัดจากร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ LDL-C ในสัปดาห์ที่ 24 เทียบกับค่าเริ่มต้นและศึกษาความปลอดภัยของยาโดยพิจารณาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ผลการศึกษา: ในสัปดาห์ที่ 24 กลุ่มที่ได้รับ alirocumab มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 61.0 และกลุ่มยาหลอกมีระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 0.8 มีค่าการเปลี่ยนแปลง LDL-C ของกลุ่มที่ได้รับ alirocumab ลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอกร้อยละ 61.9 เมื่อทำการศึกษาครบระยะเวลา 78 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับ alirocumab มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 52.4 และกลุ่มยาหลอก มีระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 3.6 มีค่าการเปลี่ยนแปลง LDL-C ของกลุ่มที่ได้รับ alirocumab ลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอกร้อยละ 56.0 (p -value < 0.001) ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาก่อนจบการศึกษาในกลุ่ม alirocumab พบร้อยละ 7.2 เทียบกับกลุ่มยาหลอกพบร้อยละ 5.8 โดยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน โดยเกิดอาการไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีดร้อยละ 5.9 และร้อยละ 4.2 ปวดกล้ามเนื้อร้อยละ 5.4 และร้อยละ 2.9 อาการทางระบบประสาทร้อยละ 1.2 และร้อยละ 0.5 อาการทางตาร้อยละ 2.9 และร้อยละ 1.9 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ alirocumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ

สรุปผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุม LDL-C ได้แม้ว่าจะได้รับยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่สามารถทนอาการข้างเคียงได้แล้ว พบว่า ยา alirocumab สามารถลด LDL-C ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก และเมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 78 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับ alirocumab ก็สามารถลดระดับ LDL-C ได้เช่นเดิม โดยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน

งานวิจัยที่ 5 ODYSSEY OUTCOME¹⁶ เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled ศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันภายในระยะเวลา 1 ถึง 12 เดือนก่อนเริ่มการศึกษาและมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL หรือมี non-HDL-C อย่างน้อย

100 mg/dL หรือมี apolipoprotein B อย่างน้อย 80 mg/dL โดยผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่สามารถทนอาการข้างเคียงได้ มีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 18,924 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ alirocumab 75 mg ทุก 2 สัปดาห์ (9,462 คน) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (9,462 คน) ศึกษาเป็นระยะเวลา 2.8 ปี

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นกับหัวใจและหลอดเลือดโดยพิจารณาจากอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลและศึกษาความปลอดภัยของยาโดยพิจารณาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ผลการศึกษา: กลุ่มที่ได้รับ alirocumab พบอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลจำนวน 903 คน (ร้อยละ 9.5) เทียบกับกลุ่มยาหลอกที่เกิดผลดังกล่าวจำนวน 1,052 คน (ร้อยละ 11.1) ซึ่งกลุ่มที่ได้รับ alirocumab เกิดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (p -value < 0.001) ส่วนการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่กลุ่มที่ได้รับ alirocumab เกิดอาการไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีดมากกว่ากลุ่มยาหลอก (ร้อยละ 3.8 และร้อยละ 2.1 ตามลำดับ)

สรุปผลการศึกษา: การให้ alirocumab สามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นกับหัวใจและหลอดเลือด โดยลดความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) ต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันมาก่อนและมีความปลอดภัยใกล้เคียงกับกลุ่มยาหลอก

Evolocumab

องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา

อนุมัติข้อบ่งใช้ของ evolocumab เมื่อวันที่ 27 สิงหาคม พ.ศ. 2558 และยานี้ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย เมื่อวันที่ 12 พฤษภาคม พ.ศ. 2563 ชื่อทางการค้าที่มีจำหน่ายในประเทศไทย คือ Repatha®¹⁷⁻²⁰

รูปแบบที่มีจำหน่าย¹⁸

รูปแบบกระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีดยา (pre-filled syringe) และปากกาที่บรรจุยาพร้อมฉีดยา (pre-filled SureClick® autoinjector) สำหรับขนาด 140 mg (1 ซีซี) และระบบ Pushtronex® pre-filled cartridge สำหรับขนาด 420 mg (3.5 ซีซี) ในประเทศไทยมีขนาด 140 mg จำหน่ายขนาดเดียว

ข้อบ่งใช้¹⁷⁻²⁰

1. รักษาภาวะไขมันในเลือดสูงปฐมภูมิ ทั้งภาวะไขมันในเลือดสูงไม่ใช่ว่าจากพันธุกรรมและจากพันธุกรรมชนิด heterozygous โดยใช้ร่วมกับการควบคุมอาหาร :

- ใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม statin เพียงชนิดเดียวหรือยาในกลุ่ม statin ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นในผู้ป่วยที่ไม่สามารถลด LDL-C ได้ตามเป้าหมายด้วยยา statin ขนาดสูงสุดที่สามารถทนได้ หรือ

- ใช้เพียงชนิดเดียวหรือใช้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นในผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่ม statin หรือมีข้อห้ามใช้ยาในกลุ่ม statin (ข้อบ่งใช้จากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาและประเทศไทย)

2. ใช้ร่วมกับยาลดไขมันในเลือดกลุ่มอื่นในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด homozygous เพื่อลดระดับ LDL-C ในกระแสเลือด (ข้อบ่งใช้จากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาและประเทศไทย)

3. ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ใหญ่ซึ่งเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ได้รับการยืนยันว่ามีสาเหตุจากหลอดเลือดแดงแข็ง โดยการลดระดับ LDL-C ซึ่งใช้เป็นส่วนเสริมกับการแก้ไขปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ :

- ใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม statin ขนาดสูงสุดที่สามารถทนได้ อาจมีหรือไม่มียาลดไขมันกลุ่มอื่นหรือ

- ใช้เพียงชนิดเดียวหรือใช้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่ม

อื่นในผู้ป่วยที่แพ้ยา statin หรือผู้ที่มีข้อห้ามใช้ยา statin (ข้อบ่งใช้ที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาและประเทศไทย)

ขนาดและการบริหารยา¹⁸

ฉีดใต้ผิวหนังบริเวณต้นแขน ต้นขา หรือหน้าท้อง โดยในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงชนิดปฐมภูมิ (รวมถึงภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด heterozygous) ให้ขนาดยา 140 mg ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 420 mg ทุก 1 เดือน สำหรับภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด homozygous จะให้ขนาดยา 420 mg ทุก 1 เดือน หลังได้รับยา 12 สัปดาห์ หากระดับ LDL-C ยังไม่ได้ตามเป้าหมายให้พิจารณาปรับขนาดยาเป็น 420 mg ทุก 2 สัปดาห์

หากลืมฉีดยาแต่ไม่เกิน 7 วันจากวันที่ต้องได้รับยา ให้ฉีดทันทีที่นึกได้และครั้งต่อไปให้กลับมาฉีดในวันเดิม แต่หากลืมเกิน 7 วันจากวันที่ต้องได้รับยา ถ้าต้องได้รับยาทุก 2 สัปดาห์ ให้รอฉีดยาครั้งต่อไปตามวันเดิมที่เคยฉีด และถ้าต้องได้รับยาทุก 1 เดือน ให้ฉีดยาทันทีที่นึกได้และนับเป็นวันฉีดใหม่ในเดือนถัดไป

กลไกการออกฤทธิ์¹⁸

ยามีโครงสร้างเป็น human monoclonal antibody (IgG2) ออกฤทธิ์จำเพาะกับ PCSK9 ทำให้ PCSK9 ไม่สามารถจับกับตัวรับ LDL ได้ ดังนั้นตัวรับ LDL จะไม่ถูกทำลายและถูกนำกลับมาใช้ใหม่ สามารถมารับ LDL-C เข้ามาในตับเพื่อทำลาย ทำให้ระดับ LDL-C ในกระแสเลือดลดลง

การศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับ evolocumab

งานวิจัยที่ 1: OSLER 1 และ OSLER 2²¹ เป็นงานวิจัยระยะที่ 2 และ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น open-label, randomized, placebo-controlled โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงที่ไม่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายและได้รับยาในกลุ่ม statin อยู่ก่อนแล้ว โดยแบ่งเป็น 2 งานวิจัยย่อยคือ OSLER-1 จำนวน 1,324 คน ซึ่งเป็นผู้ป่วยของหนึ่งในห้าการศึกษาของ phase 2 ของยา evolocumab และ OSLER-2 จำนวน

3,141 คน ซึ่งเป็นผู้ป่วยของหนึ่งในเจ็ดการศึกษาของ phase 3 ของ evolocumab ทั้งหมด 4,465 คน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ evolocumab 140 mg ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 420 mg ทุก 1 เดือน (ให้ผู้ป่วยเลือกได้เอง) จำนวน 2,976 คน เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 1,489 คน ระดับ LDL-C ค่าเริ่มต้นเฉลี่ย 120 mg/dL เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 11.1 เดือน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ evolocumab โดยวัดจากร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับ LDL-C จากค่าเริ่มต้นและศึกษาความปลอดภัยของยา โดยพิจารณาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ผลการศึกษา: ในสัปดาห์ที่ 12 กลุ่มที่ได้รับ evolocumab สามารถลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 61.0 เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก (p -value < 0.001) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในกลุ่ม evolocumab พบร้อยละ 69.2 ในขณะที่กลุ่มยาหลอกพบร้อยละ 64.8 เช่น เกิดอาการไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีด ปวดข้อ ปวดศีรษะ โดยเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงร้อยละ 7.5 ทั้ง 2 กลุ่ม

สรุปผลการศึกษา: การให้ evolocumab สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) ในผู้ที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงที่ได้รับยากลุ่ม statin อยู่ก่อนแล้วและมีความปลอดภัยใกล้เคียงกับกลุ่มยาหลอก

งานวิจัยที่ 2: TESLA part B²² เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled เป็นการศึกษาในผู้ที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด homozygous ที่ได้รับการรักษาด้วยยาไขมันกลุ่มอื่นร่วมด้วยจำนวน 49 คน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ evolocumab 420 mg ทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 33 คน เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 16 คน เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ evolocumab โดยวัดจากร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับ LDL-C จากค่าเริ่มต้นและศึกษาความปลอดภัยของยา

โดยพิจารณาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ผลการศึกษา: กลุ่มที่ได้รับ evolocumab มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 23.1 และกลุ่มยาหลอกมีระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 7.9 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น โดยค่าการเปลี่ยนแปลงของระดับ LDL-C ในกลุ่มที่ได้รับ evolocumab ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 30.9 (p -value < 0.0001) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างกัน กลุ่มที่ได้รับ evolocumab เกิดร้อยละ 36 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกเกิดร้อยละ 63 โดยอาการที่เกิดขึ้นไม่มีผลต่อการหยุดยา

สรุปผลการศึกษา: การใช้ evolocumab ในผู้ที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด homozygous สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.0001) และผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้

งานวิจัยที่ 3: FOURIER²³ เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled โดยทำการศึกษาระยะยาวในผู้ป่วย ASCVD ที่มีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL โดยให้ร่วมกับยา moderate หรือ high intensity statin อาจให้ ezetimibe หรือไม่มีก็ได้ จำนวน 27,564 คน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ evolocumab 140 mg ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 420 mg ทุก 4 สัปดาห์ (ให้ผู้ป่วยเลือกได้เอง) จำนวน 13,784 คน เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 13,780 คน เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 26 เดือน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นกับหัวใจและหลอดเลือดโดยพิจารณาจากอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และภาวะเจ็บแน่นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล และศึกษาความปลอดภัยของยาโดยพิจารณาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ผลการศึกษา: กลุ่มที่ได้รับ evolocumab พบอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และ

ภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล จำนวน 1,344 คน (ร้อยละ 9.8) เทียบกับกลุ่มยาหลอกที่เกิดผลดังกล่าวจำนวน 1,563 คน (ร้อยละ 11.3) ซึ่งกลุ่มที่ได้รับ evolocumab เกิดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (p -value < 0.001) ส่วนการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน เช่น อาการเกี่ยวกับกล้ามเนื้อ ต้อกระจก การรับรู้ทางระบบประสาท (neurocognitive event) เกิดโรคเบาหวานระหว่างการศึกษาคือ เป็นต้น แต่กลุ่มที่ได้รับ evolocumab เกิดอาการไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีดมากกว่ากลุ่มยาหลอก (ร้อยละ 2.1 และร้อยละ 1.6 ตามลำดับ)

สรุปผลการศึกษา: การให้ evolocumab สามารถลดความเสี่ยงต่อเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นกับหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) โดยลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลในผู้ป่วย ASCVD และมีความปลอดภัยใกล้เคียงกับกลุ่มยาหลอก

Inclisiran

เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม small interfering RNA (siRNA) ซึ่งเป็นกลไกใหม่ในการออกฤทธิ์ยับยั้ง PCSK9 ที่องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาอนุมัติข้อบ่งใช้เมื่อวันที่ 22 ธันวาคม พ.ศ. 2564 (ยังไม่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย) ชื่อทางการค้าที่มีจำหน่าย คือ Leqvio®^{24,25}

รูปแบบที่มีจำหน่าย²⁵

รูปแบบกระบอกฉีดยาบรรจุยาพร้อมฉีด (pre-filled syringe) ขนาด 284 mg (1.5 ซีซี)

ข้อบ่งใช้²⁵

ใช้รักษาภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด heterozygous ใช้ร่วมกับการควบคุมอาหาร อาจใช้เพียงชนิดเดียวหรือใช้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นในผู้ป่วยที่ไม่สามารถลด LDL-C ได้ตามเป้าหมายด้วยยากลุ่ม statin ขนาดสูงสุดที่สามารถทนได้

ข้อมูลของ inclisiran ที่เกี่ยวกับอัตราการป่วยและอัตราการตายในโรคหัวใจและหลอดเลือดยังมีจำกัด

ขนาดและการบริหารยา²⁵

ฉีดใต้ผิวหนังบริเวณหน้าท้อง ต้นแขน และต้นขา ในขนาดยา 284 mg ฉีดอีกครั้งใน 3 เดือนต่อมา หลังจากนั้นฉีดใต้ผิวหนัง ทุก 6 เดือน

หากลืมฉีดยาแต่ไม่เกิน 3 เดือนจากวันที่ต้องได้รับยา ให้ฉีดทันทีที่นึกได้และครั้งต่อไปให้กลับมาฉีดในวันเดิม แต่หากลืมฉีดยาเกิน 3 เดือนจากวันที่ต้องได้รับยา ให้ฉีดยาทันทีที่นึกได้และให้นับเป็นครั้งแรกที่ได้รับยา และให้ฉีดยาครั้งที่ 2 ห่างจากครั้งแรก 3 เดือน ต่อไปฉีดใต้ผิวหนังทุก 6 เดือน

กลไกการออกฤทธิ์²⁵

inclisiran เป็น RNA โมเลกุลขนาดเล็กมีโครงสร้างเชื่อมกับ triantennary N-acetylgalactosamine carbohydrates ทำให้มีความจำเพาะเจาะจงกับ asialoglycoprotein receptors ของเซลล์ตับ เมื่อเข้าสู่เซลล์ตับ ยาจะไปจับกับ RNA-induced silencing complex (RISC) เกิดเป็น siRNA/RISC complex เมื่อมี PCSK9 mRNA มาจับกับ siRNA/RISC complex ทำให้ PCSK9 mRNA แยกออกจากกันจึงไม่สามารถสร้าง PCSK9 ได้ ซึ่งปกติเป็นตัวช่วยในการนำกลับมาใช้ใหม่ของตัวรับ LDL ดังนั้นจะมีตัวรับ LDL ที่ผิวของเซลล์ตับมากขึ้น เพิ่มการนำ LDL-C เข้าเซลล์ตับได้มากขึ้น inclisiran จึงลดระดับ LDL-C ในกระแสเลือดได้

การศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับ inclisiran

งานวิจัยที่ 1 ORION 9²⁶

เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด heterozygous ที่มีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 100 mg/dL โดยผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่สามารถทนอาการข้างเคียงได้ อาจให้ ezetimibe หรือไม่ก็ได้ จำนวน 482 คน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ inclisiran sodium 300 mg (เทียบเท่ากับ inclisiran 284 mg) จำนวน 242 คน ในวันที่ 1, 90, 270

และ 450 เทียบกับกลุ่มยาหลอกจำนวน 240 คน โดยมี การวัดผลการศึกษาลึกในวันที่ 510 และทำการศึกษา เป็นระยะเวลา 540 วัน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ inclisiran โดยวัดจากร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับ LDL-C ในวันที่ 510 เทียบกับค่าเริ่มต้นและร้อยละการ เปลี่ยนแปลงของระดับ LDL-C ระหว่างวันที่ 90 และวัน ที่ 540 ของการศึกษา

ผลการศึกษา: ในวันที่ 510 กลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 39.7 และกลุ่มยา หลอกมีระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 8.2 เมื่อเทียบกับ ค่าเริ่มต้น มีค่าการเปลี่ยนแปลงระดับ LDL-C ของกลุ่ม ที่ได้รับ inclisiran ลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอกร้อยละ 47.9 (p -value < 0.001) และมีร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของระดับ LDL-C ระหว่างวันที่ 90 และ วันที่ 540 ของ การศึกษาของกลุ่มที่ได้รับ inclisiran ลดลงร้อยละ 38.1 แต่กลุ่มยาหลอกเพิ่มขึ้นร้อยละ 6.2 โดยกลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับ LDL-C แตก- ต่างจากกลุ่มยาหลอกร้อยละ 44.3 (p -value < 0.001) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างกัน ผู้ป่วย กลุ่ม inclisiran เกิดอาการไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีด ร้อยละ 17.0 ในขณะที่กลุ่มยาหลอกพบร้อยละ 1.7 แต่ อาการที่เกิดขึ้นไม่รุนแรง

สรุปผลการศึกษา: การให้ inclisiran ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด heterozygous สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ากลุ่มยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) โดยมีความปลอดภัยใกล้เคียงกัน

งานวิจัยที่ 2 ORION 10 และ ORION 11²⁷ เป็น งานวิจัยระยะที่ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled โดย ORION 10 ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นแล้วที่มี LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL และ ORION 11 ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการของ โรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นแล้วที่มี LDL-C มากกว่า หรือเท่ากับ 70 mg/dL หรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเทียบ

เท่าการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (เช่น ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรม) และมี LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 100 mg/dL โดยผู้ป่วย ได้รับยากลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่สามารถทนอาการ ข้างเคียงได้ อาจให้ ezetimibe หรือไม่ได้ การศึกษา ORION 10 มีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 1,561 คน และ ORION 11 จำนวน 1,617 คน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ inclisiran 284 mg ในวันที่ 1, 90 และหลังจากนั้นฉีดทุก 6 เดือน จำนวน 1,591 คน เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 1,587 คน โดย มีการวัดผลการศึกษาลึกในวันที่ 510 และทำการศึกษา เป็นระยะเวลา 540 วัน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ inclisiran โดยวัดจากร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับ LDL-C ในวันที่ 510 เทียบกับค่าเริ่มต้นและศึกษาความ ปลอดภัยของยาโดยพิจารณาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่ เกิดขึ้น

ผลการศึกษา: ในวันที่ 510 กลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 51.3, 45.8 และกลุ่มยา หลอกมีระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 1.0 และ 4.0 เมื่อ เทียบกับค่าเริ่มต้นในการศึกษา ORION 10 และ ORION 11 ตามลำดับ ค่าการเปลี่ยนแปลงระดับ LDL-C ลดลง มากกว่ากลุ่มยาหลอกร้อยละ 52.3 และ 49.9 ตามลำดับ (p -value < 0.001) และมีร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ ระดับ LDL-C ระหว่างวันที่ 90 และวันที่ 540 ของการ ศึกษาของกลุ่มที่ได้รับ inclisiran ลดลงร้อยละ 51.3 และ 45.8 ในการศึกษา ORION 10 และ ORION 11 ตามลำดับ แต่กลุ่มยาหลอกเพิ่มขึ้นร้อยละ 2.5 และ 3.4 ตามลำดับ โดยกลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีร้อยละการ เปลี่ยนแปลงระดับ LDL-C แตกต่างจากกลุ่มยาหลอก ร้อยละ 53.8 และ 49.2 ตามลำดับ (p -value < 0.001) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างกัน เช่น เกิด โรคเบาหวานระหว่างการศึกษาคิดเชื้อในทางเดินหายใจ ส่วนบน ปวดข้อ เป็นต้น แต่ผู้ป่วยกลุ่ม inclisiran เกิด อาการไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีดมากกว่ากลุ่มยาหลอก (การศึกษา ORION 10 ร้อยละ 2.6 และ 0.9 และการ

ศึกษา ORION 11 ร้อยละ 4.7 และ 0.5 ตามลำดับ) โดยอาการที่เกิดขึ้นไม่มีผลต่อการหยุดยา

สรุปผลการศึกษา: การให้ inclisiran ในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นแล้วหรือมีความเสี่ยงเทียบเท่าการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) โดยมีความปลอดภัยใกล้เคียงกัน

งานวิจัยที่ 3 ORION 4²⁸ เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled โดยทำการศึกษาเชิงคลินิกด้านผลต่อหัวใจและหลอดเลือด ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 55 ปีที่มีอาการของโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นแล้วหรือมีความเสี่ยงเทียบเท่าการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด จำนวน 15,000 คน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ inclisiran 284 mg ในวันที่ 1, 90 และหลังจากนั้นฉีดทุก 6 เดือน เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เป็นระยะเวลา 5 ปี เริ่มการศึกษาเมื่อวันที่ 30 เดือนตุลาคม พ.ศ. 2561 ขณะนี้กำลังอยู่ระหว่างทำการศึกษา คาดว่าผลการศึกษาหลักจะเสร็จในเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2569 และจะสรุปผลการศึกษาและข้อมูลด้านความปลอดภัยทั้งหมดเสร็จในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2592

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษา composite outcome ที่เกิดขึ้นโดยพิจารณาจากอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมองทั้งที่ทำให้เสียชีวิตและไม่เสียชีวิตและต้องทำการเปิดหลอดเลือดในผู้ป่วยเป็นการฉุกเฉิน

ปัจจุบันมีการพัฒนายากลุ่ม PCSK9 inhibitors ในรูปแบบยารับประทาน (MK-0616)²⁹ ที่ยังคงอยู่ในระหว่างดำเนินการวิจัยระยะที่ 1 ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีความสะดวกในการใช้ยามากขึ้น สำหรับข้อมูลเปรียบเทียบของ alirocumab, evolocumab และ inclisiran ในรูปแบบยาฉีด แสดงดังตารางที่ 3

บทสรุป

PCSK9 เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ทำลายตัวรับ LDL ภายในเซลล์ตับ จึงเป็นเป้าหมายใหม่ในการพัฒนายารักษาภาวะไขมันในเลือดสูง จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกต่าง ๆ พบว่า ยากลุ่ม PCSK9 inhibitors ใช้เป็นยารักษาภาวะไขมันในเลือดสูงทั้งที่ไม่ใช่จากพันธุกรรมและจากพันธุกรรมในผู้ป่วยที่ไม่สามารถลด LDL-C ได้ตามเป้าหมายด้วยยากลุ่ม statin ขนาดสูงสุดที่สามารถทนได้หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยากลุ่ม statin ได้หรือมีข้อห้ามใช้ต่อยากลุ่ม statin ปัจจุบัน (เดือนมกราคม ปี พ.ศ. 2566) alirocumab และ evolocumab ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยแล้ว แต่ inclisiran ยังไม่ได้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย ซึ่งเป็นยาตัวใหม่ในกลุ่ม PCSK9 inhibitors สามารถให้ยาปีละ 2 ครั้ง หลังได้รับยาแล้ว 2 ครั้งแรก ช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยได้ อย่างไรก็ตามผลการใช้ยาและความปลอดภัยในระยะยาวยังมีจำกัด ต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปและผู้ป่วยอาจไม่สามารถเข้าถึงยาได้เนื่องจากยาราคาแพง นอกจากนี้ยังมีการพัฒนายากลุ่ม PCSK9 inhibitors ในรูปแบบยารับประทานที่ยังคงอยู่ในระหว่างดำเนินการวิจัย

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของยา alirocumab⁷⁻¹¹, evolocumab¹⁷⁻²⁰ และ inclisiran^{24,25}

	Alirocumab	Evolocumab	Inclisiran
กลุ่มยา	Monoclonal antibody	Monoclonal antibody	Small interfering RNA
ชื่อทางการค้า	Praluent®	Repatha®	Leqvio®
วันที่ได้รับอนุมัติจาก U.S. FDA	24 กรกฎาคม 2558	27 สิงหาคม 2558	22 ธันวาคม 2564
วันที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย	28 ธันวาคม 2560	12 พฤษภาคม 2563	ยังไม่ขึ้นทะเบียน
ขนาดและการบริหารยา	ฉีดใต้ผิวหนังขนาดเริ่มต้น 75 mg ทุก 2 สัปดาห์ หลัง ได้อย่างน้อย 4-8 สัปดาห์ ถ้า ต้องการลด LDL-C ลงอีกปรับ เป็น 150 mg ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 300 mg ทุก 4 สัปดาห์	ฉีดใต้ผิวหนัง 140 mg ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 420 มิลลิกรัม ทุก 1 เดือน	ฉีดใต้ผิวหนัง 284 mg ฉีดอีกครั้งใน 3 เดือนต่อมาหลังจาก นั้นฉีดทุก 6 เดือน
กลไกการออกฤทธิ์	Human monoclonal antibody (IgG1) ออกฤทธิ์จำเพาะ กับ PCSK9 ทำให้ PCSK9 ไม่ สามารถจับกับตัวรับ LDL ได้	Human monoclonal antibody (IgG2) กลไกการออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ alirocumab	จับกับ RISC เกิดเป็น siRNA/RISC complex เมื่อ PCSK9 mRNA มาจับ ทำให้ PCSK9 mRNA แยกออกจากกันจึงไม่สามารถสร้าง PCSK9 ได้
การดูดซึมของยา	เมื่อได้รับ alirocumab 75 mg หรือ 150 mg ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด เกิดหลังได้รับยา 3-7 วัน	เมื่อได้รับ evolocumab 140 mg หรือ 420 mg ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด เกิดหลังได้รับยา 3-4 วัน	เมื่อได้รับ inclisiran 284 mg ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดเกิดหลังได้รับยา 4 ชั่วโมง
ค่าชีวประสิทธิผล	ร้อยละ 85	ร้อยละ 72	N/A
ค่าครึ่งชีวิต	17-20 วัน	11-17 วัน	9.6 ชั่วโมง
การกระจายยา	ค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจาย ยา 0.04 - 0.05 L/kg	ค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจาย ยา 3.3 ± 0.5 L	ค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจาย ยา 508 L
การเปลี่ยนแปลงสภาพยา	ไม่ต้องผ่าน cytochrome P450 หรือ transporter protein	ไม่ต้องผ่าน cytochrome P450 (ไม่ผ่าน metabolism ที่ตับ)	ไม่ใช่ substrates, inhibitors หรือ inducers ของ cytochrome P450
การขจัดยาออกจากร่างกาย	ถ้าระดับยาในเลือดต่ำ จะขับออกโดยจับกับ PCSK9 เป็นหลัก และถ้าระดับยาในเลือดสูงจะขับผ่านทาง non-saturable proteolytic pathway	เช่นเดียวกับยา alirocumab	ขับออกจากร่างกายโดย hepatic uptake และทางไต ค่าเฉลี่ยของ renal clearance 6.18 ± 1.62 L/h
การใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยพิเศษ			
• ผู้สูงอายุ	- ไม่ต้องปรับขนาดยา	- ไม่ต้องปรับขนาดยา	- ไม่ต้องปรับขนาดยา
• เด็ก	- ไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในเด็ก อายุต่ำกว่า 18 ปี	- ไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในเด็ก อายุต่ำกว่า 10 ปี	- ไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในเด็ก อายุต่ำกว่า 18 ปี

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของยา alirocumab⁷⁻¹¹, evolocumab¹⁷⁻²⁰ และ inclisiran^{24,25} (ต่อ)

	Alirocumab	Evolocumab	Inclisiran
• ผู้ที่มีภาวะตับบกพร่อง	- ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วย ตับบกพร่องระดับน้อยถึง ปานกลาง (Child Pugh score A-B) และไม่มีข้อมูล ในผู้ป่วยตับบกพร่องระดับ มาก (Child Pugh score C)	- ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วย ตับบกพร่องระดับน้อยถึง ปานกลาง (Child Pugh score A-B) และไม่มีข้อมูล ในผู้ป่วยตับบกพร่องระดับ มาก (Child Pugh score C)	- ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วย ตับบกพร่องระดับน้อยถึง ปานกลาง (Child Pugh score A-B) และไม่มีข้อมูล ในผู้ป่วยตับบกพร่องระดับ มาก (Child Pugh score C)
• ผู้ที่มีภาวะไตบกพร่อง	- ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วย ไตบกพร่องระดับน้อยถึง ปานกลาง และไม่มีข้อมูลใน ผู้ป่วยไตบกพร่องระดับมาก	- ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วย ไตบกพร่องระดับน้อยถึง ปานกลาง และไม่มีข้อมูลใน ผู้ป่วยไตบกพร่องระดับมาก	- ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วย ไตบกพร่องระดับน้อยถึง ปานกลาง และไม่มีข้อมูลใน ผู้ป่วยไตบกพร่องระดับมาก
อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย	nasopharyngitis อาการไม่ พึงประสงค์บริเวณที่ฉีดยา อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ ปวด กล้ามเนื้อ	nasopharyngitis ติดเชื้อทาง เดินหายใจส่วนบน อาการ คล้ายไข้หวัดใหญ่ อาการไม่พึง ประสงค์บริเวณที่ฉีดยา ปวด หลัง	อาการไม่พึงประสงค์บริเวณที่ ฉีดยา ปวดข้อ ติดเชื้อทางเดิน ปัสสาวะท้องเสีย ปวดแขนขา หลอดลมอักเสบ หายใจลำบาก หลัง
ปฏิกริยาระหว่างยา	ยากลุ่ม statins ทำให้ค่าครึ่ง ชีวิตของยาลดลงเหลือ 12 วัน แต่ไม่มีผลต่อขนาดยาที่แนะนำ	ยากลุ่ม high intensity statins ทำให้ค่า Cmax และ AUC ของยา evolocumab ลดลงร้อยละ 20 แต่ไม่มีผลต่อ ขนาดยาที่แนะนำ	Atorvastatin หรือ rosu- vastatin ไม่มีผลต่อระดับยา inclisiran ในเลือด
การเก็บรักษา	เก็บในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8° C	เก็บในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8° C	เก็บที่อุณหภูมิห้อง 20-25° C

^a พิจารณาจากค่า eGFR (estimated glomerular filtration rate) การทำงานของไต ถ้ามี eGFR 60-90 mL/min/1.73 m² = การทำงานของไตลดลงน้อย; 30-59 mL/min/1.73 m² = การทำงานของไตลดลงปานกลาง; 15-29 mL/min/1.73 m² = การทำงานของไตลดลงมาก

US FDA = United States Food and Drug Administration

siRNA = small interfering RNA

Cmax = maximum concentration

RISC = RNA-induced silencing complex

AUC = area under the concentration-time curve

° C = degree celsius

เอกสารอ้างอิง

- Hill MF, Bordon B. Hyperlipidemia [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 May 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559182/>
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL-cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised

- trials. *Lancet*. 2010;376 (9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
3. Page MM, Watts GF. PCSK9 inhibitors—mechanisms of action. *Aust Prescr*. 2016;39(5):164-7. doi: 10.18773/austprescr.2016.060.
 4. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci*. 2007;32(2):71-7. doi: 10.1016/j.tibs.2006.12.008.
 5. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
 6. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:e285-350. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.
 7. ACC news story. FDA approves first of novel cholesterol-lowering drugs [Internet]. Washington DC: American College of Cardiology; 2015 [cited 2022 June 26]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/07/24/16/01/fda-approves-first-of-novel-cholesterol-lowering-drugs>
 8. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. PRALUENT® (alirocumab) injection, for subcutaneous use. In: *Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs* [Internet]. n.p.: U.S. Food and Drug Administration; 2021 [cited 2022 June 2]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125559s029s030lbl.pdf
 9. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. แสดงรายละเอียดผลิตภัณฑ์ยา [details of medicinal product] Praluent [อินเทอร์เนต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2562 [สืบค้นเมื่อ 28 มกราคม 2566]. สืบค้นจาก: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_search_drug/search_drug/pop-up_drug_ex.aspx?new-code=u1dr1c1072600004411c
 10. U.S. FDA. FDA approves add-on therapy for patients with genetic form of severely high cholesterol [Internet]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2021 [cited 2022 Jun 8]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-therapy-patients-genetic-form-severely-high-cholesterol>
 11. Regeneron. FDA approves Praluent® (alirocumab) to prevention heart attack, stroke, unstable angina requiring hospitalization [Internet]. Tarrytown, NY: Regeneron; 2019 [cited 2022 June 8]. Available from: <https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-praluent-alirocumab-prevent-heart-attack-stroke>
 12. 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 alicumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J*. 2015;169(6):906-15. doi: 10.1016/j.ahj.2015.03.004.
 13. Cannon CP, Carious CB, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al. Efficacy and safety of alicumab 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehv028.
 14. Blom DJ, Shiba MH, Rubba P, Gaudet D, Kastelein JP, Charng MG, et al. Efficacy and safety of alicumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(2):131-42. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.027.
 15. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, et al. Efficacy and safety of alicumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489-99. doi: 10.1056/NEJMoa1501031.
 16. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular out-

- comes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.
17. ACC news story. FDA Approves second PCSK9 inhibitor [Internet]. Washington DC: American College of Cardiology; 2015 [cited 2022 June 26]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/08/28/10/17/fda-approves-second-pcsk9-inhibitor>
18. Amgen Inc. REPATHA® (evolocumab) injection, for subcutaneous use. In: Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. n.p.: U.S. Food and Drug Administration; 2021 [cited 2022 June 8]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125522orig2s000lbl.pdf
19. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. แสดงรายละเอียดผลิตภัณฑ์ยา [details of medicinal product] Repatha [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2564 [สืบค้นเมื่อ 28 มกราคม 2566]. สืบค้นจาก: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_search_drug/search_drug/pop-up_drug_ex.aspx?newcode=u1dr1c10b2620000411c
20. Cision PR newswire. FDA approves Amgen's Repatha® (evolocumab) to prevent heart attack and stroke [Internet]. Chicago, Illinois: Cision®; 2017 [cited 2022 June 10]. Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-approves-amgens-repatha-evolocumab-to-prevent-heart-attack-and-stroke-300565428.html>
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1500-9. doi: 10.1056/NEJMoa1500858.
22. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibit of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA part B). *Lancet.* 2015;385(9965):341-50. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X.
23. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
24. Novartis. FDA approves Novartis Leqvio® (inclisiran), first-in-class siRNA to lower cholesterol and keep it low with two doses a year [Internet]. Basel, Switzerland: Novartis; 2021 [cited 2022 Jun 27]. Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/fda-approves-novartis-leqvio-inclisiran-first-class-sirna-lower-cholesterol-and-keep-it-low-two-doses-year>
25. Novartis Pharmaceuticals Corporation. LEQVIO® (inclisiran) injection, for subcutaneous use. In: Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. n.p.: U.S. Food and Drug Administration; 2021 [cited 2022 June 5]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214012lbl.pdf
26. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-30. doi: 10.1056/NEJMoa1913805.
27. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-19. doi: 10.1056/NEJMoa1912387.
28. Bowman L, Mafham M, Preiss D, Landray M. A randomized trial assessing the effects of inclisiran on clinical outcomes among people with cardiovascular disease (ORION-4) [Internet]. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03705234. 2022 [cited 2022 June 11]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234>
29. Newsroom. Oral PCSK9 inhibitors found to be safe, effective to lower cholesterol in first human trial [Internet]. Dallas, TX: American Heart Association; 2021 [cited 2022 Jul 10]. Available from: <https://newsroom.heart.org/news/oral-pcsk9-inhibitor-found-to-be-safe-effective-to-lower-cholesterol-in-first-human-trial>