บทความฟื้นวิชา

Inclisiran: ยาลดไขมันกลุ่ม small interfering RNA (siRNA)

วุฒิชัย เลิศวัฒนชัย และ ชฎาพร ภัทรพิบูลพงศ์
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ[1-5]

โรคหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) เกิดจากการที่ผนังหลอดเลือดแดงมีการสะสมของไขมัน ร่วมกับแคลเซียมและไฟบริน จนทำให้ผนังหลอดเลือดหนาตัวและสูญเสียความยืดหยุ่น เกิดเป็นภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ส่งผลให้หลอดเลือดตีบแคบและอุดตัน นำไปสู่การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตามมา เช่น กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน และหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้ ปัจจัยเสี่ยงหลักที่ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งมีหลายสาเหตุ ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน การสูบบุหรี่ และภาวะไขมันในเลือดสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มีระดับ low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) สูง เนื่องจาก LDL-C สามารถผ่านเยื่อบุผนังหลอดเลือดที่เกิดอาการบาดเจ็บ และนำไปสู่การหนาตัวของหลอดเลือดเกิดเป็น atherosclerotic plaque จนเกิดการตีบแคบหรืออุดตันของหลอดเลือดในที่สุด

ภาวะไขมันในเลือดสูงโดยเฉพาะการที่มีระดับ LDL-C สูง ทั้งที่เกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมหรือปัจจัยภายนอกจึงเป็นปัจจัยสำคัญของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง การควบคุมระดับ LDL-C ให้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดจึงช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและลดอัตราการเสียชีวิตได้ การติดตามระดับ LDL-C ในเลือดจะใช้ค่าที่ได้จากการวัดปริมาณคอเลสเตอรอลที่อยู่ในไลโปโปรตีนชนิดความหนาแน่นต่ำ (low-density lipoprotein, LDL) โดยการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงและโรคกลุ่ม ASCVD จะประกอบด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมของผู้ป่วยและการใช้ยาลดไขมันร่วมด้วย เพื่อควบคุมไขมันในเลือดให้อยู่ในระดับเป้าหมาย ยาหลักที่นำมาใช้ในการลดไขมันในเลือดได้แก่ ยากลุ่ม statins และยาเสริมกลุ่มอื่น ๆ เช่น ezetimibe, bile acid sequestrants และกลุ่ม fibrate อย่างไรก็ตามพบว่าในกลุ่มผู้ที่มีความเสี่ยงสูงบางราย การใช้ทั้งยาหลักและยาเสริมยังไม่เพียงพอต่อการควบคุมระดับไขมันให้อยู่ในเกณฑ์ได้ จึงได้มีความพยายามคิดค้นและพัฒนายาลดไขมันชนิดใหม่ขึ้น โดยมีกลไกที่แตกต่างไปจากกลุ่มยาเดิม ซึ่งยาดังกล่าวคือยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) ยากลุ่มนี้เป็นยาชนิดฉีด ที่จะเข้ามาช่วยเสริมกับยารับประทาน หรืออาจใช้เป็นยาหลักในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ยากลุ่ม statins

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor[6-11]

โปรตีน PCSK9 ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 2003 โดย Nabil Seidah และคณะ[6] ขณะทำการศึกษาการกลายพันธุ์ของยีนที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรม (familial hypercholesterolemia) ซึ่งเป็นภาวะที่ทำให้ผู้ป่วยมีระดับ LDL-C สูงและมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยพบว่ามีการ กลายพันธุ์ของยีนที่ทำให้โปรตีน PCSK9 ทำงานมากกว่าปกติ ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษาของ Jonathan Cohen และคณะ[7] ที่พบว่าการกลายพันธุ์ของยีนที่ทำให้โปรตีน PCSK9 ทำงานน้อยกว่าปกติ จะทำให้มีระดับ LDL-C ต่ำ และมี

ได้รับต้นฉบับ 30 มกราคม 2567 แก้ไขบทความ 20 สิงหาคม 2567 รับลงตีพิมพ์ 17 กันยายน 2567
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ เภสัชกร วุฒิชัย เลิศวัฒนชัย ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ถนนวังหลัง แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700
โทร: 085-442-9255 E-mail: wuttichai.lert@gmail.com

โอกาสเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจลดลง จากนั้นจึงได้มีการพบว่าเอนไซม์ PCSK9 ทำหน้าที่ควบคุมสมดุลของระดับ LDL-C ในเลือด โดยจะไปลดจำนวน LDL receptor บนผิวเซลล์ตับโดยการจับ LDL receptor กลับเข้าไปทำลายในเซลล์ตับ ทำให้ LDL-C ถูกดึงเข้าสู่เซลล์ตับได้น้อยลง และมี LDL-C อยู่ในกระแสเลือดมากขึ้น จึงได้พยายามพัฒนายาขึ้นมาเพื่อยับยั้งการทำงานของโปรตีน PCSK9 เพื่อหวังผลในการลดระดับ LDL-C ในเลือด ปัจจุบันยาที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา มีทั้งหมด 3 ตัว สามารถแบ่งเป็นกลุ่มย่อยได้ 2 กลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์ ดังนี้

1. กลุ่ม monoclonal antibody

ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ alirocumab และ evolocumab เป็น human monoclonal antibody (mab) ที่ออกฤทธิ์โดยการไปจับกับโปรตีน PCSK9 เพื่อขัดขวางไม่ให้ไปจับกับ LDL receptor ทำให้ LDL receptor ไม่ถูกทำลายและสามารถนำ LDL-C กลับเข้าสู่เซลล์ตับได้ ยาทั้ง 2 ชนิดอยู่ในรูปแบบยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2 หรือ 4 สัปดาห์ขึ้นกับขนาดยา

2. กลุ่ม RNA สังเคราะห์ (small interfering RNA หรือ siRNA)

ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างโปรตีน PCSK9 โดยการยับยั้งการทำงานที่ระดับ RNA (RNA interference) ด้วยการสังเคราะห์ RNA สายคู่ที่มีความจำเพาะเจาะจงกับ RNA ที่ใช้ในการสังเคราะห์โปรตีน PCSK9 แล้วนำส่งเข้าไปในเซลล์เพื่อแทรกแซงการทำงานของ RNA นั้น (small interfering RNA ; siRNA) โดย siRNA จะรวมตัวกับโปรตีนเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกลายเป็น RNA-induced silencing complex (RISC) และจะทำการย่อย RNA เป้าหมาย ส่งผลให้กระบวนการแปลรหัส (translation) ของ RNA เป้าหมายถูกยับยั้ง ทำให้ไม่สามารถสร้างโปรตีน PCSK9 ได้ ปัจจุบันยาในกลุ่มนี้ที่ได้ขึ้นทะเบียนทั้งในสหรัฐอเมริกาและไทย ได้แก่ inclisiran

ยา inclisiran

ข้อมูลทั่วไป[12,13]: inclisiran เป็นยาลดระดับไขมันในเลือดตัวแรกในกลุ่ม small interfering RNA (siRNA) ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาเมื่อ วันที่ 22 ธันวาคม 2564 ภายใต้ชื่อการค้า Leqvio® และขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2566 ภายใต้ชื่อการค้า Sybrava®

รูปแบบยา[12,13]: สารละลายปราศจากเชื้อ ใส ไม่มีสีถึงสีเหลืองอ่อน ไม่มีอนุภาคหรือตะกอน ในสารละลายยา 1.5 มิลลิลิตร ประกอบด้วย inclisiran sodium 300 มิลลิกรัม (เทียบเท่ากับตัวยา inclisiran 284 มิลลิกรัม) บรรจุในเข็มฉีดยาพร้อมฉีด (pre-filled syringe) ส่วนประกอบอื่น ๆ ได้แก่ โซเดียมไฮดรอกไซด์, กรดฟอสฟอริก และน้ำกลั่น

ข้อบ่งใช้[10,11]: สำหรับรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงชนิดปฐมภูมิ (primary hyperlipidemia) รวมถึงภาวะคอเลสเตอรอลสูงจากพันธุกรรม ชนิด heterozygous (heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH) และ ผู้ป่วย ASCVD ในกรณีดังต่อไปนี้

- ใช้เป็นยาเสริมในการลดระดับ LDL-C ในกลุ่มผู้ป่วยที่คุมอาหารและได้รับยากลุ่ม statins ในขนาดสูงสุดเท่าที่ผู้ป่วยทนได้แล้วแต่ระดับ LDL-C ยังไม่เป็นไปตามเป้าหมาย
- ใช้เป็นการรักษาเดี่ยวร่วมกับการควบคุมอาหารหรือร่วมกับยาอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยากลุ่ม statins ได้อันเนื่องมาจากอาการข้างเคียงหรือมีข้อห้ามใช้ยากลุ่ม statins

ขนาดและวิธีการบริหารยา[12,13]

- ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ขนาด 284 มิลลิกรัม/1.5 มิลลิลิตร หลังจากได้รับยาครั้งแรก และฉีดอีกครั้งที่ 3 เดือน และหลังจากนั้นฉีดยาทุก ๆ 6 เดือน

- หากลืมฉีดยาไม่เกิน 3 เดือน ให้ฉีดทันทีที่นึกได้ หลังจากนั้นให้ฉีดตามกำหนดเดิม
- หากลืมฉีดยามากกว่า 3 เดือน ให้ฉีดทันทีที่นึกได้และเริ่มนับใหม่โดยครั้งถัดไปให้ฉีดที่ 3 เดือน และหลังจากนั้นฉีดทุก ๆ 6 เดือน

ข้อห้ามใช้[12,13]

ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ตัวยาออกฤทธิ์ หรือส่วนประกอบใด ๆ ของยานี้

ผลข้างเคียงจากยา[12,13]

พบอาการไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีดยาในผู้ป่วยที่ได้รับ inclisiran และยาหลอกร้อยละ 5 และร้อยละ 0.7 ตามลำดับ ผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่อาจพบได้ส่วนใหญ่เป็นระดับไม่รุนแรง สามารถหายเองได้โดยไม่จำเป็น ต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม เช่น ปวดกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ และไอ โดยอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่แตกต่างกันกับกลุ่มยาหลอก

การใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยพิเศษ[12,13]

ผู้ป่วยไตบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง เล็กน้อย ปานกลาง หรือรุนแรง หรือไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย แต่หากให้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด ไม่ควรทำการฟอกเลือดเป็นเวลาอย่างน้อย 72 ชั่วโมงหลังให้ยา

ผู้ป่วยตับบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย (Child-Pugh class A) หรือปานกลาง (Child-Pugh class B) แต่ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh class C)

ผู้ป่วยผู้สูงอายุ

ไม่จำเป็นต้องปรับการให้ยาในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป

ผู้ป่วยเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัย และประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยเด็ก และวัยรุ่นที่อายุต่ำกว่า 18 ปี

สตรีมีครรภ์

ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในสตรีมีครรภ์ การศึกษาในสัตว์ไม่พบอันตรายต่อทารกในครรภ์ อย่างไรก็ตามพิจารณาการใช้อย่างระวังและแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาในขณะตั้งครรภ์

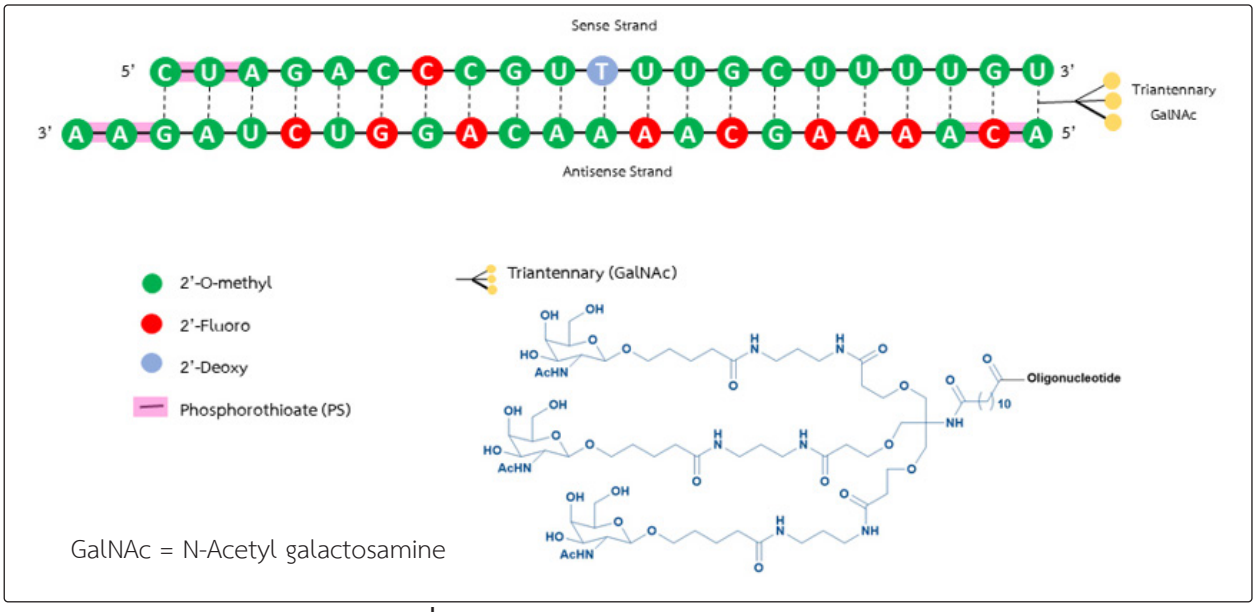
สตรีให้นมบุตร

ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของยาต่อเด็กที่ได้รับนมแม่หรือผลต่อการผลิตน้ำนม แต่พบยาในน้ำนมของสัตว์ทดลองหลังจากได้รับยาฉีดใต้ผิวหนัง จึงควรพิจารณาหยุดให้นมบุตรหรือหยุดใช้ยา โดยคำนึงถึงเหตุผลและความจำเป็นในการได้รับยา

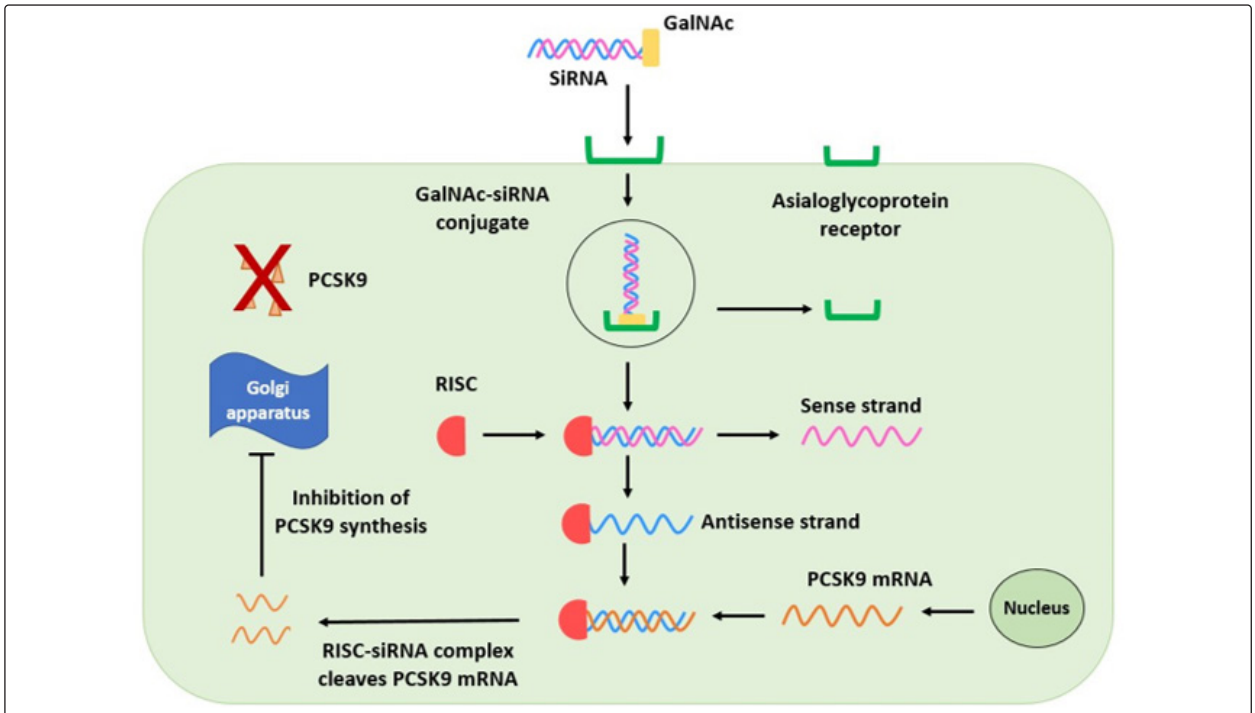
เภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์[14]

Inclisiran เป็น double-stranded small interfering ribonucleic acid (siRNA) ที่เชื่อมต่อกับโปรตีน triantennary N-Acetylgalactosamine (GalNAc) ดังรูปที่ 1 ซึ่งสามารถจับกับตัวรับasialoglycoprotein receptors (ASPGR) ที่พบมากบนเซลล์ตับได้อย่างจำเพาะเจาะจง ทำให้ยาถูกดึงเข้าสู่เซลล์ตับได้มากกว่าอวัยวะอื่น เมื่อเข้าสู่เซลล์



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยา inclisiran



GalNAc = N-Acetyl galactosamine; SiRNA = Small interfering ribonucleic acid; RISC = RNA induced silencing complex; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; mRNA = Messenger RNA

รูปที่ 2 กระบวนการยับยั้งการสังเคราะห์ PCSK9 โดยยา inclisiran

ตับ inclisiran จะจับกับกลุ่มโปรตีนชื่อ RNA-induced silencing complex (RISC) และกำจัดสาย sense ออก กลายเป็น siRNA/RISC complex ซึ่งจะไปจับกับ PCSK9 mRNA ทำให้สาย PCSK9 mRNA ถูกทำลาย และไม่สามารถสร้าง PCSK9 ได้ ส่งผลให้ไม่มี PCSK9 ไปลดปริมาณ LDL receptor ที่ผิวเซลล์ตับ ทำให้สามารถนำ LDL-C กลับเข้าสู่เซลล์ได้เพิ่มขึ้น ระดับ LDL-C ในเลือดจึงลดลง ดังรูปที่ 2

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม[12,13]

หลังจากฉีดยา inclisiran เข้าใต้ผิวหนัง 1 ครั้ง ระดับยาในพลาสมาจะเพิ่มขึ้นแบบความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับขนาดยา โดยขนาดยาที่ฉีด 284 มิลลิกรัม จะทำให้ความเข้มข้นของยาในพลาสมาอยู่ในระดับสูงสุดหลังฉีดยาประมาณ 4 ชั่วโมง และตรวจไม่พบความเข้มข้นของยาในพลาสมาหลังจากได้รับยาไป 24-48 ชั่วโมง อีกทั้งไม่พบการสะสมของยา inclisiran หรือพบได้น้อยมากแม้ว่ามีการให้ยาซ้ำอีก

การกระจายยา[12,13]

จากการศึกษาแบบ *in vitro* ที่ความเข้มข้นเทียบเท่ากับความเข้มข้นของยาในพลาสมาในระดับที่ใช้ในการรักษาพบว่า มีการจับกันระหว่างยากับโปรตีนที่ร้อยละ 87 และหลังจากฉีดยา inclisiran เข้าใต้ผิวหนังในผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดีพบว่ามีปริมาตรการกระจายตัว 500 ลิตร แสดงให้เห็นว่า inclisiran มีความสามารถในการกระจายเข้าสู่เซลล์สูง และมีความจำเพาะกับเซลล์ตับ ซึ่งเป็นอวัยวะเป้าหมายสำหรับลด LDL-C

การเปลี่ยนสภาพยา[12,13]

Inclisiran ถูกเปลี่ยนสภาพด้วย nucleases กลายเป็น nucleotides สายสั้นที่ไม่ออกฤทธิ์ และ inclisran ไม่ได้เป็นสารตั้งต้น (substrate) ของ cytochrome P450 (CYP450) และ transporter

การขจัดยา[12,13]

Inclisiran มีค่าครึ่งชีวิตของยาประมาณ 9 ชั่วโมง และยาถูกขับออกทางไตประมาณร้อยละ 16 โดยไม่พบการสะสมของยาแม้ว่าจะได้รับยาไปแล้วหลายครั้ง

ปฏิกิริยาระหว่างยา[10,11]

Inclisiran ไม่ได้เป็นสารตั้งต้น สารยับยั้ง หรือเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP450 หรือ transporter ที่พบบ่อย จึงคาดว่าอาจไม่มีอันตรกิริยาที่สำคัญกับยาอื่น

การเก็บรักษา[10,11]

เก็บรักษาที่อุณหภูมิห้องไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส และห้ามแช่แข็ง

การศึกษาทางคลินิกของยา inclisiran[15-21]

การศึกษาของยา inclisiran ในแง่ของประสิทธิภาพรายละเอียดแสดงดังตารางที่ 1 โดยพบว่า inclisiran มีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ในกลุ่มผู้ป่วย ASCVD หรือมีความเสี่ยงเทียบเท่า ASCVD รวมถึงผู้ป่วยกลุ่ม HeFH ที่ได้รับยากลุ่ม statins ในขนาดสูงสุดที่ทนได้แล้ว ระดับ LDL-C ยังไม่เป็นไปตามเป้าหมาย ในด้านความปลอดภัยพบว่า inclisiran มีผลข้างเคียงที่มากกว่ายาหลอก คืออาการไม่พึงประสงค์บริเวณตำแหน่งที่ฉีดยา โดยพบอาการ ปวด บวม แดง หรือมีผื่นบริเวณที่ฉีดยา ซึ่งพบในระดับความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง และสามารถหายเป็นปกติได้ อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพของ inclisiran ในการลดอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดยังอยู่ในระหว่างการศึกษาโดยมีการศึกษา ORION-4[20] และ VICTORION-2P[21] ที่คาดว่าการวิจัยจะแล้วเสร็จในปี พ.ศ. 2569 และ 2570 ตามลำดับ

คำแนะนำในการใช้ยา inclisiran ตามแนวทางเวชปฏิบัติ

Inclisiran เป็นยาชนิดใหม่ที่มีฤทธิ์ยับยั้งโปรตีน PCSK9 ด้วยกลไกที่ต่างจากยา PCSK9 mab และยังไม่ได้ถูกบรรจุอยู่ใน แนวทางเวชปฏิบัติของ ACC/AHA Guidelines on the Management of Blood Cholesterol

ตารางที่ 1 การศึกษาทางคลินิกของยา inclisiran

ชื่องานวิจัย	ประเภทผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ยาที่ใช้ร่วม	ระยะเวลา	ผลการวิจัย
ORION-1[15]	ผู้ป่วย ASCVD หรือASCVD risk equivalents ร่วมกับไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย	501 คน	กลุ่มที่ 1 : inclisiran วันที่ 1 ขนาด 200/ 300/500 mg กลุ่มที่ 2 : inclisiran วันที่ 1 และวันที่ 90 ในขนาด 100/200 /300 mg	ยาหลอก	- ยากลุ่ม statins ขนาดสูงสุดที่ทนต่อยาได้ - อาจใช้ยาลดไขมันกลุ่มอื่น ๆ ร่วมด้วย	180 วัน	- กลุ่มที่ 1 ได้รับยา 1 ครั้ง ขนาด 200/300/500 mg ลดระดับ LDL-C ลงได้ร้อยละ 27.9, 38.4 และ 41.9 ตามลำดับ - กลุ่มที่ 2 ได้รับยา 2 ครั้ง ขนาด 100/200/300 mg สามารถลดระดับ LDL-C ลงได้ร้อยละ 35.5, 44.9 และ 52.6 ตามลำดับ
ORION-3[16]	ผู้ป่วย ASCVD หรือASCVD risk equivalents ร่วมกับไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย และเคยเข้าร่วม ORION-1	382 คน	Inclisiran 300 mg ทุก 6 เดือน ต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 4 ปี	Evolocumab 140 mg ทุก 2 สัปดาห์ ระยะเวลา 1 ปี จากนั้นให้ inclisiran 300 mg ทุก 6 เดือน อีก 3 ปี	- ยากลุ่ม statins ขนาดสูงสุดที่ทนต่อยาได้ - อาจใช้ยาลดไขมันกลุ่มอื่น ๆ ร่วมด้วย	210 วัน และ 1,440 วัน	กลุ่มที่ได้รับยา inclisiran ตั้งแต่ปีที่ 1 มีระดับ LDL-C ลดลงจากค่าเริ่มต้นร้อยละ 47.5 และร้อยละ 46.7 ในวันที่ 210 และวันที่ 1,440 ของการศึกษาตามลำดับ กลุ่มที่ได้รับยา evolovumab ในปีที่ 1 และเปลี่ยนเป็น inclisiran ในปีที่ 2-4 มีระดับ LDL-C ลดลงจากค่าเริ่มต้นร้อยละ 46.5 ในวันที่ 1,440
ORION-9[17]	ผู้ป่วย HeFH	482 คน	Inclisiran 300 mg ฉีดวันที่ 1, 90, 270 และ 450	ยาหลอก	- ยากลุ่ม statins ขนาดสูงสุดที่ทนต่อยาได้ - อาจใช้ยาลดไขมันกลุ่มอื่น ๆ ร่วมด้วย	510 วัน	กลุ่มที่ได้รับยา inclisiran ลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 39.7 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น และต่างจากยาหลอกร้อยละ 47.9 (95%CI: -53.5 ถึง -42.3; $p < 0.001$)
ORION-10[18]	ผู้ป่วย ASCVD และมีระดับ LDL-C ≥ 70 mg/dL	1,561 คน	Inclisiran 284 mg ฉีดวันที่ 1, 90 จากนั้นทุก ๆ 6 เดือน	ยาหลอก	- ยากลุ่ม statins ขนาดสูงสุดที่ทนต่อยาได้ - อาจใช้ยาลดไขมันกลุ่มอื่น ๆ ร่วมด้วย	510 วัน	- กลุ่มที่ได้รับยา inclisiran ลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 51.3 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น และต่างจากยาหลอกร้อยละ 52.3 (95%CI: -55.7 ถึง -48.8; $p < 0.001$) - ในช่วงวันที่ 90 ถึง 540 กลุ่มที่ได้รับยา inclisiran ลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 51.3 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นและต่างจากยาหลอกร้อยละ 53.8 (95%CI: -56.2 ถึง -51.3; $p < 0.001$)
ORION-11[18]	ผู้ป่วย ASCVD หรือ ASCVD risk equivalents ร่วมกับไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย	1,617 คน	Inclisiran 284 mg ฉีดวันที่ 1, 90 จากนั้นทุก ๆ 6 เดือน	ยาหลอก	- ยากลุ่ม statins ขนาดสูงสุดที่ทนต่อยาได้ - อาจใช้ยาลดไขมันกลุ่มอื่น ๆ ร่วมด้วย	510 วัน	- กลุ่มที่ได้ยา inclisiran ลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 45.8 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น และแตกต่างจากยาหลอกร้อยละ 49.9 (95%CI: -53.1 ถึง -46.6; $p < 0.001$) - ในช่วงวันที่ 90 ถึง 540 พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา inclisiran ลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 45.8 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นและต่างจากยาหลอกร้อยละ 49.2 (95%CI: -51.6 ถึง -46.8; $p < 0.001$)
ORION-18[19]	ผู้ป่วย ASCVD และ LDL-C ≥70 mg/dL หรือผู้ป่วย ASCVD risk equivalents และ LDL-C ≥100 mg/dL	345 คน	Inclisiran 284 mg ฉีดวันที่ 1, 90 และ 270	ยาหลอก	- ยากลุ่ม statins ขนาดสูงสุดที่ทนต่อยาได้ - อาจใช้ยาลดไขมันกลุ่มอื่น ๆ ร่วมด้วย	330 วัน	- กลุ่มที่ได้รับยา inclisiran ลดระดับ LDL-C ได้ต่างจากยาหลอกร้อยละ 57.2 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (95%CI: -63.1 ถึง -51.3; $p < 0.001$) และในช่วงวันที่ 90 ถึง 360 กลุ่มที่ได้รับยา inclisiran ลดระดับ LDL-C ได้ต่างจากยาหลอกร้อยละ 56.3 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (95%CI: -61.0 ถึง -51.5; $p < 0.001$)

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular diseases, HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia, LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol

2018[22] และ ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk 2019[23] โดยทั้ง 2 แนวทางเวชปฏิบัติได้กล่าวถึงการใช้ยา PCSK9 inhibitor ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด ASCVD ในระดับสูงมาก (ตารางที่ 2) และกลุ่มอื่น ๆ ทั้งในระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิ ซึ่งยากลุ่ม PCSK9 inhibitor ที่อ้างอิงในแนวทางการปฏิบัติข้างต้นเป็นข้อมูลงานวิจัยจากยากลุ่ม PCSK9 mab เท่านั้น อย่างไรก็ตามแนวทางเวชปฏิบัติ ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk 2022[24] ได้มีคำแนะนำในการใช้ยา inclisiran เพิ่มเติม โดยรายละเอียดคำแนะนำในการใช้ยา PCSK9 mab และ inclisiran จากแนวทางเวชปฏิบัติดังกล่าวแสดงในตารางที่ 3

สรุป

Inclisiran เป็นยากลุ่ม siRNA ออกฤทธิ์ลดการสร้าง PCSK9 ในระดับยีน โดยการใช้กระบวนการ RNA interference ทำให้ LDL receptor ถูกทำลายน้อยลง ส่งผลให้สามารถลด LDL-C ในเลือดได้ จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า inclisiran สามารถลดระดับ LDL-C ได้ดีในกลุ่มผู้ป่วย ASCVD และ กลุ่มผู้ป่วย HeFH ที่ได้รับยากลุ่ม

ตารางที่ 2 การประเมินกลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงต่อการเกิด ASCVD ในระดับสูงมากตามแนวทางเวชปฏิบัติ

ESC 2019[23]	ACC/AHA 2018[22] และ 2022[24]
ผู้ป่วยมีประวัติอย่างน้อย 1 ข้อดังต่อไปนี้ 1. ได้รับการวินิจฉัย ASCVD จากอาการทางคลินิกหรือจากการทำ computed tomography (CT) scan หรือ การฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ (coronary angiography) 2. โรคเบาหวาน ที่มี target organ damage หรือ มีปัจจัยเสี่ยงหลัก** อย่างน้อย 3 ข้อ หรือเป็นเบาหวานชนิดที่ 1 นานกว่า 20 ปี 3. เป็นโรคไตเรื้อรังที่มีค่า eGFR <30 mL/min/1.73 m^2 4. ความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต 10 ปี โดยการประเมินจาก SCORE model ≥10% 5. มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมร่วมกับมีโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือมีปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วย	เคยมีประวัติ Major ASCVD events > 1 ครั้งหรือเคยเกิด 1 ครั้งร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยง 2 ข้อขึ้นไป **Major ASCVD events** - มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา - มีประวัติเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย - มีประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบ - มีอาการของโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบหรืออุดตัน (ค่า ankle-brachial น้อยกว่า 0.85 หรือ เคยทำการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันหรือเคยตัดแขนหรือขา) **ปัจจัยเสี่ยง** 1. อายุ ≥65 ปี 2. ภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรม ชนิด heterozygous 3. เคยได้รับการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ หรือการเปิดหลอดเลือดหัวใจ 4. เบาหวาน 5. ความดันโลหิตสูง 6. โรคไตเรื้อรัง (eGFR 15-59 mL/min/1.73 m^2) 7. สูบบุหรี่ 8. ระดับ LDL-C ≥ 100 mg/dL แม้ว่าได้รับยากลุ่ม statins และ ezetimibe แล้ว 9. มีภาวะหัวใจล้มเหลว

**ปัจจัยเสี่ยงหลัก ได้แก่ อายุ เพศชาย สูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง และระดับคอเลสเตอรอลสูง eGFR = estimated glomerular filtration rate; SCORE = systematic coronary risk estimation

ตารางที่ 3 คำแนะนำในการใช้ยา inclisiran ตามแนวทางเวชปฏิบัติ

ESC 2019[23]	ACC/AHA 2018[22] และ 2022[24]
การป้องกันปฐมภูมิ	
ผู้ป่วยความเสี่ยงสูงมาก* ที่ไม่มี HeFH และได้ยากลุ่ม statins ในขนาดสูงสุดเท่าที่ทนได้ร่วมกับ ezetimibeแต่ระดับ LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมาย **เป้าหมาย :** ลด LDL-C ≥ ร้อยละ 50 และ LDL-C < 55 mg/dL **คำแนะนำ :** อาจพิจารณาใช้ PCSK9 inhibitors เป็นยาเสริม (คำแนะนำระดับ IIb, C)	ผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C ≥190 mg/dL ได้รับยากลุ่ม statins ในขนาดสูงสุดเท่าที่สามารถทนได้ แต่ระดับ LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมาย หรือไม่สามารถใช้ยากลุ่ม statins ได้ **เป้าหมาย :** ลด LDL-C ≥ ร้อยละ 50 และ LDL-C < 100 mg/dL (หรือ non-HDL-C < 130 mg/dL) **คำแนะนำ :** 1. ให้ PCSK9 mab ร่วมกับ ezetimibe หรือตัวใดตัวหนึ่ง 2. ให้ inclisiran แทน PCSK9 mab ถ้าระดับ LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมาย
การป้องกันทุติยภูมิ	
ผู้ป่วย ASCVD ที่มีความเสี่ยงสูงมากที่ได้รับยากลุ่ม statins ในขนาดสูงสุดเท่าที่สามารถทนได้ร่วมกับได้ ezetimibe แต่ระดับ LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมาย **เป้าหมาย :** ลด LDL-C ≥ ร้อยละ 50 และ LDL-C <55 mg/dL **คำแนะนำ :** อาจพิจารณาใช้ PCSK9 inhibitors เป็นยาเสริม (คำแนะนำระดับ I, A)	ผู้ป่วย ASCVD ที่มีความเสี่ยงสูงมาก*ที่ได้รับยากลุ่ม statins ในขนาดสูงสุดเท่าที่สามารถทนได้ แต่ระดับ LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมาย หรือไม่สามารถใช้ยากลุ่ม statins ได้ **เป้าหมาย :** ลด LDL-C ≥ ร้อยละ 50 และ LDL-C < 55 mg/dL (หรือ non-HDL-C < 85 mg/dL) **คำแนะนำ :** 1. ให้ PCSK9 mab ร่วมกับ ezetimibe หรือตัวใดตัวหนึ่ง 2. ให้ inclisiran แทน PCSK9 mab ถ้าระดับ LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมาย
ผู้ป่วย ASCVD ร่วมกับมี HeFH หรือมีปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วย ได้รับยากลุ่ม statins ในขนาดสูงสุดเท่าที่สามารถทนได้ร่วมกับได้ ezetimibe แต่ระดับ LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมาย **เป้าหมาย :** ลด LDL-C ≥ ร้อยละ 50 และ LDL-C <55 mg/dL **คำแนะนำ :** อาจพิจารณาใช้ PCSK9 inhibitors เป็นยาเสริม (คำแนะนำระดับ I, C)	ผู้ป่วย ASCVD ที่ไม่ได้จัดอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมาก ได้ยากลุ่ม statins ในขนาดสูงสุดเท่าที่สามารถทนได้ร่วมกับ ezetimibe แต่ระดับ LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมาย หรือไม่สามารถใช้ยากลุ่ม statins ได้ **เป้าหมาย :** ลด LDL-C ≥ ร้อยละ 50 และ LDL-C <70 mg/dL (หรือ non-HDL-C < 100 mg/dL) **คำแนะนำ :** 1. ให้ PCSK9 mab แทน ezetimibe หรือให้ร่วมกัน 2. ให้ inclisiran แทน PCSK9 mab ถ้าระดับ LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมาย
ผู้ป่วย ASCVD ที่ไม่สามารถใช้ยากลุ่ม statins ได้ แม้ว่าทดลองให้ยาซ้ำแล้ว และได้รับยา ezetimibe แต่ระดับ LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมาย **คำแนะนำ :** อาจพิจารณาใช้ PCSK9 inhibitors เป็นยาเสริม (คำแนะนำระดับ IIb, C)	ผู้ป่วย ASCVD ที่ไม่ได้จัดอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมากและมีระดับ LDL-C ≥ 190 mg/dL แต่ไม่มี FH ที่ได้ยากลุ่ม statins ในขนาดสูงสุดเท่าที่สามารถทนได้ แต่ระดับ LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมาย หรือไม่สามารถใช้ยากลุ่ม statins ได้ **เป้าหมาย :** ลด LDL-C ≥ ร้อยละ 50 และ LDL-C < 70 mg/dL (หรือ non-HDL-C < 100 mg/dL) **คำแนะนำ :** 1. ให้ PCSK9 mab ร่วมกับ ezetimibe หรือตัวใดตัวหนึ่ง 2. ให้ inclisiran แทน PCSK9 mab ถ้าระดับ LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมาย ผู้ป่วย ASCVD ที่มีความเสี่ยงสูงมากและมีระดับ LDL-C ≥ 190 mg/dL ร่วมกับมี FH ที่ได้รับยากลุ่ม statins ในขนาดสูงสุดเท่าที่สามารถทนได้ แต่ระดับ LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมาย หรือไม่สามารถใช้ยากลุ่ม statins ได้ **เป้าหมาย :** ลด LDL-C ≥ ร้อยละ 50 และ LDL-C < 55 mg/dL (หรือ non-HDL-C < 85 mg/dL) **คำแนะนำ :** 1. ให้ PCSK9 mab ร่วมกับ ezetimibe หรือตัวใดตัวหนึ่ง 2. ให้ inclisiran แทน PCSK9 mab ถ้าระดับ LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมาย

*การประเมินกลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงสูงมากแสดงในตารางที่ 2

statins ในขนาดสูงสุดเท่าที่ผู้ป่วยสามารถทนได้แล้วระดับ LDL-C ไม่เป็นไปตามเป้าหมายที่ตั้งไว้ หรือกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยากลุ่ม statins ได้ ปัจจุบัน inclisiran ได้รับการขึ้นทะเบียนและได้รับการอนุมัติในการใช้รักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในประเทศไทย โดยบริหารยาด้วยการฉีดใต้ผิวหนัง 1 เข็มในครั้งแรก จากนั้นฉีดอีก 1 เข็ม ที่ 3 เดือน และหลังจากนั้นฉีดยา 1 เข็ม ทุก ๆ 6 เดือน (2 ครั้ง/ปี) ซึ่งอาจช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย แต่อาจพบอาการไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีดยาได้ อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งข้อมูลด้านความปลอดภัยของยาในระยะยาวยังมีอยู่จำกัด ซึ่งต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. *American Heart Association. What is Atherosclerosis? [Internet]. 2020. [cited 2023 Dec 6]. Available from: https://www.heart.org/en/health-topics/cholesterol/about-cholesterol/atherosclerosis*
2. *Suwannabupha S, Kamsa-ard S. Incident and Associated Factors of Dyslipidemia in Personnel of Faculty of Medicine, Khon Kaen University. Srinagarind Med J. 2021;36(3):317-27.*
3. *Davidson MH, Pradeep P. Overview of Lipid Metabolism [Internet]. 2023. [cited 2023 Dec 7]. Available from: https://www.msdmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/lipid-disorders/overview-of-lipid-metabolism*
4. *Michaeli DT, Michaeli JC, Albers S, Boch T, Michaeli T. Established and Emerging Lipid-Lowering Drugs for Primary and Secondary Cardiovascular Prevention. Am J Cardiovasc Drugs. 2023;23(5):477-95.*
5. *Natesan V, Kim S-J. Lipid Metabolism, Disorders and Therapeutic Drugs - Review. Biomol Ther (Seoul). 2021;29(6):596-604.*
6. *Hajar R. PCSK 9 Inhibitors: A Short History and a New Era of Lipid-lowering Therapy. Heart Views. 2019;20(2):74-5.*
7. *Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. Nat Genet. 2005;37(2):161-5.*
8. *Riam-Amatakun W, Nuntharatanapong N. Development of PCSK9 inhibitor to lower LDL-cholesterol. Thai Bull Pharm Sci. 2018;13(1):105-23. Thai.*
9. *Wołowiec Ł, Osiak J, Wołowiec A, Wijata A, Grześk E, Kozakiewicz M, et al. Inclisiran- Safety and Effectiveness of Small interfering RNA in inhibition of PCSK-9. Pharmaceutics. 2023;15(2):323.*
10. *Lamb YN. Inclisiran: First Approval. Drugs. 2021;81(3):389-95.*
11. *Ebenezer O, Comoglio P, Wong GK, Tuszynski JA. Development of Novel siRNA Therapeutics: A Review with a Focus on Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. Int J Mol Sci. 2023;24(4)4019.*
12. *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 2023 Dec 7]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214012lbl.pdf*
13. *Novartis. Professional Information-Sybrava Injection [Internet]. 2022 [cited 2023 Dec 7]. Available from: https://pi-pil-repository.sahpra.org.za/wp-content/uploads/2023/01/Final_PI_SYBRAVA_Applicant.pdf*
14. *Nishikido T, Ray KK. Targeting the peptidase PCSK9 to reduce cardiovascular risk: Implications for basic science and upcoming challenges. Br J Pharmacol. 2021;178(11):2168-85.*
15. *Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2017;376(15):1430-40.*
16. *Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, Leiter LA, Scott Wright R, Vikarunnessa S, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023;11(2):109-19.*
17. *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.*
18. *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.*

19. *Huo Y, Lesogor A, Lee CW, Chiang CE, Mena-Madrazo J, Poh KK, et al. Efficacy and Safety of Inclisiran in Asian Patients: Results From ORION-18. JACC Asia. 2024;4(2):123-34.*
20. *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). ClinicalTrials.gov [Preprint]. 2023 [cited 2023 Dec 10]. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03705234.*
21. *Novartis Pharmaceuticals. Study of Inclisiran to Prevent Cardiovascular (CV) Events in Participants with Established Cardiovascular Disease (VICTORION-2P). ClinicalTrials.gov [Preprint]. 2023 [cited 2023 Dec 10]. Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05030428*
22. *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/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73(24):e285-e350.*
23. *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(1):111-88.*
24. *Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Covington AM, DePalma SM, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2022;80(14):1366-418.*