



ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ Efficacy and Safety of Drugs Used for Dyslipidemia

ศิริประภา ทับทิม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

E-mail: siraprapa.tubtim@yahoo.com

รับต้นฉบับ 12 กรกฎาคม 2563 ปรับปรุง 29 กรกฎาคม 2563 รับผิดชอบ 7 สิงหาคม 2563

Siraprapa Tubtim

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Huachiew Chalermprakiet University

ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่าภาวะไขมันในเลือดผิดปกติโดยเฉพาะอย่างยิ่งการมีระดับ LDL ในเลือดสูงผิดปกติและ/หรือการมีระดับ HDL ต่ำกว่าปกติซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยเกี่ยวกับสิ่งแวดล้อมเช่น อาหารและการขาดการออกกำลังกาย มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดหลายชนิด ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมองและโรคของหลอดเลือดส่วนปลาย ในขณะที่การมีระดับ triglycerides สูงมากผิดปกติอาจเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบได้ การรักษาระดับไขมันในเลือดผิดปกติทั้งด้วยการใช้ยาและการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตจึงมีความจำเป็นอย่างมาก ปัจจุบันได้มีการพัฒนายารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติหลายชนิดทั้งในรูปแบบยารับประทานและยาฉีดซึ่งอาจมีประสิทธิผลและความปลอดภัยแตกต่างกันไป ยาบางชนิดอาจใช้เป็นยาหลักในขณะที่ยาบางชนิดได้รับการอนุมัติให้ใช้เป็นยาเสริมการรักษาด้วยยาหลักในกรณีที่ใช้ยาหลักแล้วยังไม่สามารถควบคุมระดับไขมันให้เป็นไปตามเป้าหมาย หรือยาบางชนิดอาจได้รับการอนุมัติให้ใช้เฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยมีระดับไขมันในเลือดผิดปกติจากพันธุกรรม ดังนั้นในบทความนี้จะได้ทบทวนถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของยารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติแต่ละกลุ่มที่ใช้ในปัจจุบันรวมถึง

ยาใหม่ที่จะได้รับการอนุมัติการใช้และยาที่อยู่ในระหว่างการศึกษาวินิจฉัยเพิ่มเติมเพื่อให้ผู้ป่วยได้มีความรู้ความเข้าใจเพิ่มขึ้นเกี่ยวกับยารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติซึ่งจะทำให้การใช้ยาเกิดประโยชน์และความปลอดภัยสูงสุดในขณะที่เดียวกัน

I. ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติในรูปแบบยารับประทาน

1.1 ยากลุ่ม Hydroxymethylglutaryl (HMG) CoA Reductase Inhibitors (Statins)

การใช้ยาเพื่อรักษาระดับไขมันในเลือดผิดปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการมี LDL สูงผิดปกตินั้นพบว่ายากลุ่ม Statins เช่น simvastatin, pravastatin, atorvastatin, rosuvastatin ฯลฯ จัดเป็นยาที่แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศแนะนำให้ใช้เป็นลำดับแรกเมื่อพิจารณาเกี่ยวกับความร่วมมือในการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์และประสิทธิผลของยาทั้งในกรณีของการป้องกันทุติยภูมิคือการป้องกันการตีบซ้ำของหลอดเลือดในผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยแล้วว่าโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: ASCVD) เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจตีบหรือโรคหลอดเลือดสมองตีบและในกรณีของการป้องกันปฐมภูมิคือการป้องกันการเกิดโรคดังกล่าวในผู้ที่มีภาวะ LDL สูงผิดปกติ

ซึ่งยังไม่เกิดโรคแต่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดหรือมีปัจจัยเสี่ยงหลาย ๆ ปัจจัย ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์สำหรับ rate limiting step ของกระบวนการสังเคราะห์ cholesterol ที่ตับ การมีระดับ cholesterol ลดลงจะส่งผลให้ตับมีการปรับตัวเพิ่มจำนวนของ LDL receptors ส่งผลให้ LDL ในเลือดถูกกำจัดเพิ่มขึ้นจึงทำให้ LDL ในเลือดลดลง ยาอาจมีผลลด triglycerides และเพิ่ม HDL ได้บ้าง นอกจากนี้ยายังมีฤทธิ์อื่น ๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องกับไขมัน แต่มีประโยชน์ต่อหลอดเลือดได้แก่ การลด oxidative stress ลดการอักเสบของหลอดเลือดและการเพิ่มความคงทนของ atherosclerotic plaque ไม่ให้เกิดการปริแตกได้ง่ายซึ่งการปริแตกของ atherosclerotic plaque จะเป็นสาเหตุของการสร้างก้อนเลือดทับซ้อนไปบน plaque บริเวณดังกล่าวซึ่งจะทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจได้อย่างฉับพลันซึ่งอาจรุนแรงถึงขั้นเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายได้^(1,2)

อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยากลุ่ม Statins ได้แก่ การทำให้ระดับเอนไซม์ aminotransferase (เช่น AST, ALT) ในซีรัมสูงขึ้นซึ่งส่วนใหญ่มักเกิดขึ้นไม่นานและไม่ปรากฏอาการพิษต่อตับร่วมด้วย อย่างไรก็ตามหากระดับเอนไซม์สูงขึ้นเกิน 3 เท่าของค่าปกติโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่มีโรคตับอยู่ก่อนหรือมีประวัติดื่มแอลกอฮอล์ไม่ว่าจะปรากฏอาการ เช่น อ่อนเพลีย เบื่ออาหารหรือไม่ก็ตาม ควรให้ผู้ป่วยหยุดยาโดยทันที โดยทั่วไประดับเอนไซม์ของตับสามารถกลับสู่ปกติได้เมื่อหยุดใช้ยา การใช้ยากลุ่ม Statins ยังอาจทำให้เกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อโดยผู้ป่วยอาจปรากฏอาการปวดกล้ามเนื้อหรือกล้ามเนื้ออ่อนแรง อย่างไรก็ตาม หากผู้ป่วยมีอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อ ร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ creatine kinase มากกว่า 10 เท่าของค่าปกติควรหยุดยาเนื่องจากอาจเกิดภาวะ “rhabdomyolysis” ซึ่งมีการแตกตัวของมัดใยกล้ามเนื้อลายและมี myoglobin ออกมาในปัสสาวะซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะไตวายได้ ผู้ป่วยอาจมีปัสสาวะสีน้ำตาลร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นของค่า creatinine ในซีรัม แม้ว่าอุบัติการณ์ของการเกิดความ

ผิดปกติของกล้ามเนื้อที่รุนแรงดังกล่าวนี้จะค่อนข้างต่ำ แต่พึงระวังการใช้กรณีผู้สูงอายุ ภาวะไตล้มเหลว ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อยกว่าปกติ ตลอดจนการใช้ยาอื่นร่วมด้วยซึ่งอาจมีอันตรกิริยากับยากลุ่ม Statins เช่น ยาต้านเชื้อรากลุ่ม azoles ยา gemfibrozil, cyclosporine และยาต้านเชื้อ HIV กลุ่ม protease inhibitors (อย่างไรก็ตามยา Statins แต่ละชนิดจะมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาชนิดอื่นได้มากน้อยต่างกันไปเนื่องจากอาจมีกระบวนการเมตาบอลิซึมที่แตกต่างกัน)^(1,2)

ในประเด็นของการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานจากการใช้ยากลุ่ม Statins นั้น ในปี ค.ศ. 2010 Sattar N และคณะ⁽³⁾ ได้มีการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta analysis) งานวิจัยประเภท randomized controlled trial จำนวน 13 งานวิจัยซึ่งมีผู้ป่วยรวมทั้งสิ้น 91,140 คนซึ่งมีระยะเวลาของการใช้ยากลุ่ม Statins นานมากกว่า 1 ปีทั้งในกรณีของการป้องกันปฐมภูมิและทุติยภูมิพบว่า แม้ว่าการใช้ยากลุ่ม Statins จะทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นเล็กน้อยแต่ประโยชน์ที่จะได้รับในแง่ของการลดอุบัติการณ์ของการเกิดโรคของหลอดเลือดหัวใจ เช่น ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายหรือการเสียชีวิตจากโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดจะสูงกว่ามาก โดยพบว่า odds ratio สำหรับการเกิดโรคเบาหวานภายหลังการใช้ยากลุ่ม Statins=1.09 และการรักษาผู้ป่วยจำนวน 255 คนด้วยยากลุ่ม Statins เป็นระยะเวลา 4 ปีทำให้เกิดโรคเบาหวาน 1 คนในขณะที่สามารถป้องกันการเกิดปัญหาเกี่ยวกับโรคของหลอดเลือดหัวใจดังกล่าวข้างต้นได้ 5.4 คน อย่างไรก็ตามในปี ค.ศ. 2019 ได้มีรายงานการวิจัยในลักษณะ observational cohort study ของ Ko MJ และคณะ⁽⁴⁾ ซึ่งได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ใช้ยากลุ่ม Statins และขนาดยาที่ใช้กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานในผู้ป่วยที่มีภาวะ cholesterol ในเลือดสูงซึ่งยังไม่ได้เกิดโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งจำนวน 2,162,119 คน โดยมีระยะเวลาการใช้ยาเฉลี่ย 3.9 ปี พบว่าการใช้ยากลุ่ม Statins ในขนาดสูงหรือเป็นระยะเวลานานจะเพิ่ม

ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานได้ ดังนั้นในผู้ที่ใช้ยา กลุ่ม statins อยู่จึงควรได้รับการประเมินหรือตรวจติดตามว่ามีโรคเบาหวานเกิดขึ้นหรือไม่และสมควรได้รับคำแนะนำให้เคร่งครัดต่อการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตเพื่อลดความเสี่ยงทั้งต่อการเกิดโรคเบาหวานและโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด สำหรับประเด็นของความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยา กลุ่ม Statins กับการเกิดความผิดปกติใน cognitive function นั้น ในปี ค.ศ. 2013 ได้มีรายงานการวิจัยของ Richardson K และคณะ⁽⁵⁾ ซึ่งได้วิเคราะห์อภิปราย รายงานการวิจัยจำนวน 27 รายงานพบว่าการใช้ยา กลุ่ม Statins ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติใน cognitive function เช่น การเกิดภาวะสมองเสื่อม เป็นต้น

1.2 ยาที่ยับยั้งการดูดซึมของสารประเภท sterol ที่ลำไส้เล็ก

ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ ezetimibe เป็นยา ที่ปัจจุบันแนะนำให้ใช้ร่วมกับยากกลุ่ม Statins ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถลดระดับ LDL ให้เป็นไปตามเป้าหมาย ทั้งๆ ที่ใช้ยากกลุ่ม Statins ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้แล้วก็ตาม ยาออกฤทธิ์ภายในเซลล์ของ ลำไส้เล็กโดยยับยั้งการดูดซึมของสาร phytosterol และ cholesterol ที่ลำไส้เล็ก ผลจากการยับยั้งการดูดซึมของ cholesterol ที่ลำไส้เล็กทำให้มี cholesterol ที่จะถูกลำเลียงไปที่ตับน้อยลง ตับจึงมีการปรับตัวเพิ่มจำนวน LDL receptors เพื่อดึง LDL และ VLDL ในเลือดมาสลายที่ตับเพิ่มขึ้นส่งผลให้ระดับ LDL ในเลือดลดลง อย่างไรก็ตาม ผลจากการที่มี cholesterol ถูกลำเลียงไปที่ตบน้อยลงอาจทำให้ร่างกายมีการปรับตัวเพิ่มการสังเคราะห์ cholesterol ที่ตับด้วย^(1,2) ดังนั้นการใช้ยานี้ร่วมกับยาที่ยับยั้งการสังเคราะห์ cholesterol ที่ตับ เช่น ยากลุ่ม Statins จึงเสริมฤทธิ์กันดังที่ปรากฏในรายงานการวิจัยของ Cannon CP และคณะ⁽⁶⁾ ในปี ค.ศ. 2015 ที่ได้ศึกษาในผู้ป่วยหลังเกิดภาวะหลอดเลือด หัวใจอุดตันเฉียบพลันจำนวน 18,144 คน อายุมากกว่า หรือเท่ากับ 50 ปี เพื่อเปรียบเทียบผลการลดระดับ

LDL และการเกิดเหตุการณ์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น การเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย การเกิดโรคของหลอดเลือดสมอง หรือการตายจากโรกระบบหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin 40 mg ร่วมกับยา ezetimibe 10 mg กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin 40 mg เดี่ยวๆ โดยมีระยะเวลาติดตามผลเฉลี่ย 6 ปี พบว่าการใช้ยา simvastatin ร่วมกับยา ezetimibe สามารถลดระดับ LDL ได้เพิ่มขึ้นและสามารถลดการเกิดเหตุการณ์หรือโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือดต่างๆ ตามที่กล่าวมาได้มากกว่าการใช้ simvastatin เดี่ยวๆ อย่างมีนัยสำคัญในขณะที่อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น เช่น อาการผิดปกติเกี่ยวกับตับและกล้ามเนื้อ ฯลฯ ไม่แตกต่างกันโดยประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้ยา simvastatin ร่วมกับ ezetimibe ดังกล่าวนี้อาจยังสามารถพบได้ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปีซึ่งเคยมีรายงานว่าอาจเป็นผู้ที่ได้รับประโยชน์ผลจากยากกลุ่ม Statins น้อยกว่าหรือเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยามากกว่าผู้ที่มีอายุน้อย แต่จากการศึกษาเพิ่มเติมของ Bach RG และคณะ⁽⁷⁾ ในปี ค.ศ. 2019 ซึ่งได้นำผลการวิจัยเกี่ยวกับการใช้ simvastatin ร่วมกับยา ezetimibe ข้างต้นมาวิเคราะห์เพิ่มเติมพบว่าผลลัพธ์จากการใช้ยา simvastatin ร่วมกับยา ezetimibe ในแง่ของการลดความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับโรกระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น การเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย การเกิดโรคของหลอดเลือดสมอง หรือการตายจากโรกระบบหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น กลับสูงที่สุดในผู้ป่วยกลุ่มที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปีโดยมีความเสี่ยงลดลงกว่าการใช้ยา simvastatin เดี่ยวๆ ถึง 8.7% เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่มีอายุ 65-74 ปี และผู้ป่วยกลุ่มที่มีอายุ 50-64 ปีซึ่งมีความเสี่ยงลดลงเพียง 0.8% และ 0.9% ตามลำดับโดยไม่ได้ทำให้อาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้น

1.3 ยาประเภท resin ที่จับกับกรดน้ำดี ในลำไส้เล็ก

โดยปกติแล้วการสลาย cholesterol ที่ตับจะเกิดขึ้นโดยกระบวนการ 7α -hydroxylation ได้เมตาบอไลต์ที่สำคัญคือกรดน้ำดีซึ่งจะถูกขับออกมากับน้ำดีเข้าสู่ลำไส้เล็กและสามารถไหลเวียนกลับเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดได้ใหม่ซึ่งกระบวนการสลาย cholesterol ดังกล่าวนี้จะถูกควบคุมด้วยกลไกย้อนกลับแบบยับยั้ง (negative feedback mechanism) ของกรดน้ำดีกล่าวคือถ้ามีกรดน้ำดีในปริมาณมากจะมีผลยับยั้งกระบวนการสลาย cholesterol ในทางตรงกันข้ามหากมีกรดน้ำดีในปริมาณน้อยจะทำให้มีการสลาย cholesterol เพิ่มขึ้น ยาในกลุ่มนี้ เช่น cholestyramine, colestipol และ colesevelam มีลักษณะเป็น resin ซึ่งไม่ละลายน้ำและไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย ออกฤทธิ์โดยการจับกับกรดน้ำดีที่ถูกขับออกมากับน้ำดีที่ลำไส้เล็กแล้วขับถ่ายออกไปจึงขัดขวางการดูดซึมกลับของกรดน้ำดี ดังนั้นจึงทำให้กรดน้ำดีลดลงส่งผลให้ตับเร่งการสลาย cholesterol ตามที่ได้กล่าวไว้ข้างต้นและตามมาด้วยการปรับตัวของตับในการเพิ่มจำนวนของ LDL receptors ทำให้สามารถขจัด LDL ออกจากกระแสเลือดได้เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม ผลของยาที่ทำให้มีการสลาย cholesterol เพิ่มขึ้นนี้อาจถูกหักล้างฤทธิ์ด้วยการที่ร่างกายมีการปรับตัวเพิ่มการสังเคราะห์ cholesterol มาชดเชยกัน ดังนั้นจึงพบว่าในการใช้ยาในกลุ่ม Statins ซึ่งลดกระบวนการสังเคราะห์ cholesterol ร่วมด้วยจะเพิ่มประสิทธิผลของยาในกลุ่มนี้ขึ้นอย่างมาก ยาในกลุ่ม resin ที่ออกฤทธิ์โดยการจับกับกรดน้ำดีนี้เป็นยาที่มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่มีระดับ LDL สูงเพียงอย่างเดียว หากใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ triglycerides สูงร่วมด้วย เช่น มีระดับ triglycerides เริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 300 mg/dL อาจทำให้เกิดภาวะ triglycerides สูงขึ้นอย่างรุนแรงได้ทั้งนี้เนื่องจากการกระตุ้นการสลาย cholesterol อันเป็นผลจากยามักเกิดขึ้นร่วมกับการสังเคราะห์ triglycerides เพิ่มขึ้นที่ตับด้วย ยาในกลุ่ม resin นี้มีทั้งในรูปแบบยาเม็ดและรูปแบบแกรนูลที่ต้องผสมน้ำก่อนรับประทาน จัดเป็นยาลดไขมันในเลือดที่ค่อนข้างปลอดภัยที่สุดเนื่องจาก

ไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย อย่างไรก็ตามต้องระวังการใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นเนื่องจากอาจรบกวนการดูดซึมยานั้นๆ ในทางปฏิบัติแนะนำให้รับประทานยาชนิดอื่นๆ ก่อนการรับประทานยาในกลุ่ม resin นี้เป็นเวลา 1 ชั่วโมงหรือรับประทานยาชนิดอื่นหลังการรับประทานยาในกลุ่ม resin เป็นเวลาอย่างน้อย 4 ชั่วโมง สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ อาการท้องผูกและอาการท้องอืด อาหารไม่ย่อยซึ่งอาการดังกล่าวจะลดลงได้โดยการเพิ่มการรับประทานอาหารที่มีกากใยสูงหรือผสม psyllium กับ resin นอกจากนี้พบว่าการผสมยาที่อยู่ในรูปแบบแกรนูลกับของเหลวทิ้งไว้เป็นเวลาหลายๆ ชั่วโมงก่อนถึงเวลารับประทานยาอาจช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้ ในผู้ป่วยบางรายอาจพบอาการปวดแสบยอดอกและท้องเสียได้^(1,2) สำหรับยา colesevelam ปัจจุบันได้รับการอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration, US FDA) สำหรับใช้เป็นยาช่วยเสริมการลดระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

1.4 ยา Nicotinic acid หรือ Niacin

Niacin เป็นยาลดไขมันในเลือดที่นอกจากจะออกฤทธิ์ลด LDL ได้ประมาณ 20-30% แล้วยังออกฤทธิ์ต่อ lipoprotein ชนิดอื่นๆ ได้เกือบทุกชนิด โดยสามารถลดระดับ VLDL และ Lp (a) และสามารถเพิ่ม HDL ได้โดยสามารถลดระดับ triglycerides ได้ 35-45% เมื่อใช้ยาในขนาดวันละ 2-6 กรัม และเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการเพิ่มระดับ HDL โดยเพิ่มได้ถึง 30-40% ยาออกฤทธิ์โดยการลดปริมาณกรดไขมันอิสระที่สะสมอยู่ในเนื้อเยื่อไขมันที่จะถูกนำไปใช้ในการสังเคราะห์ triglycerides ที่เป็นองค์ประกอบหลักของ VLDL ที่ตับรวมทั้งสามารถยับยั้งการหลั่ง VLDL จากตับด้วย นั่นคือลด lipoprotein ตัวเริ่มต้นสำหรับการสร้าง LDL ส่งผลให้ LDL ลดลงตามมา ในขณะที่เดียวกันยายังมีผลเพิ่มการขจัด VLDL ทำให้สามารถลดระดับ triglycerides ลงได้อย่างมีประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยาทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญซึ่งมักเป็นผลทำให้ผู้ป่วยไม่ค่อยให้ความร่วมมือในการใช้ยาได้แก่ การเกิดอาการหน้าแดง ตัวแดงและ

รู้สึกอ่อนบริเวณผิวหนังอันเนื่องจากการที่หลอดเลือดบริเวณผิวหนังขยายตัวซึ่งไม่เป็นอันตรายใดๆ และอาการอาหารไม่ย่อย ซึ่งอาการหน้าแดง ตัวแดง และอาการคันนั้นเป็นผลที่เกี่ยวข้องกับ prostaglandin มากเป็นมากเมื่อเริ่มใช้ยาหรือเมื่อมีการเพิ่มขนาดยา อาการดังกล่าวจะดีขึ้นภายหลังการใช้ยาไปนาน 1-2 สัปดาห์ อาการจะเป็นมากขึ้นถ้ารับประทานยากับเครื่องต้มร้อนหรือเครื่องต้มที่มีแอลกอฮอล์ผสม การเริ่มรับประทานยาในขนาดต่ำและค่อยๆ เพิ่มขนาดยาหรือการรับประทานยา aspirin ขนาด 300 mg ก่อนการรับประทานยา niacin เป็นเวลา 30 นาทีจะช่วยบรรเทาอาการหน้าแดงและตัวแดงได้ ในผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการผื่นแห้งซึ่งบรรเทาได้โดยการทาสารที่ให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวหนัง ในบางรายอาจเกิดภาวะ acanthosis nigricans (ผิวหนังบริเวณที่เป็นรอยพับเกิดรอยดำเมื่อใช้ยาขนาดสูง) ซึ่งบรรเทาได้ด้วยการใช้ครีมหรือโลชั่นที่มี salicylic acid เป็นส่วนประกอบ niacin อาจมีผลเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ insulin resistance ได้ ในผู้ป่วยเบาหวานและสามารถเพิ่มระดับกรดยูริกในซีรัมซึ่งอาจทำให้อาการของโรคเกาต์กำเริบขึ้นมาได้ จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคเกาต์^(1,2)

ในอดีตเคยมีการแนะนำการใช้ niacin ร่วมกับยากลุ่ม Statins เพื่อช่วยลดระดับ LDL ให้ถึงเป้าหมายเพื่อลดการเกิดโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด แต่จากการศึกษาของ Boden WE และคณะ (AIM-HIGH Investigators)⁽⁸⁾ ในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดตีบ เช่น หลอดเลือดหัวใจตีบ หลอดเลือดสมองตีบ หรือหลอดเลือดส่วนปลายตีบ จำนวน 3,414 คน มีระยะเวลาติดตามผลเฉลี่ย 3 ปี พบว่าการเพิ่มยา niacin ในการรักษาผู้ป่วยที่ลดระดับ LDL ได้ถึงเป้าหมายด้วยยา simvastatin แล้วแต่ยังมีระดับ HDL ต่ำและระดับ triglycerides สูงอยู่ไม่ได้เพิ่มประโยชน์ในการลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ การเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายและโรคหลอดเลือดสมองตีบเป็นต้น แม้ว่าจะสามารถเพิ่ม HDL และลด triglycerides ได้อย่างมีนัยสำคัญก็ตาม นอกจากนี้จากรายงานการวิจัยของ Landray MJ และคณะ⁽⁹⁾ ซึ่งได้ศึกษาในผู้ป่วย

โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ หลอดเลือดสมองตีบ หรือหลอดเลือดส่วนปลายตีบจำนวน 25,673 คน มีระยะเวลาติดตามผลเฉลี่ย 3.9 ปี พบว่าการให้ยา simvastatin ร่วมกับ niacin (โดยมียา laropiprant ซึ่งเป็นยาที่ช่วยลดอาการหน้าแดง ตัวแดงจากยา niacin ร่วมด้วย) ไม่ได้เพิ่มประโยชน์ทางคลินิกแต่กลับเพิ่มการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง เช่น อาการของระบบทางเดินอาหาร ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ อาการผิดปกติทางผิวหนัง รวมถึงการทำให้เกิดภาวะเบาหวานหรือทำให้ผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานอยู่เดิมมีการควบคุมระดับน้ำตาลได้แย่งลง ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบันทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศจึงไม่ได้แนะนำให้มีการใช้ยากลุ่ม Statins ร่วมกับ niacin เพื่อหวังผลการเสริมฤทธิ์ลด LDL หรือเสริมประโยชน์เกี่ยวกับการลดความเสี่ยงเกี่ยวกับการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดตามที่กล่าวมา แต่จะแนะนำให้ใช้เพื่อลด triglycerides ในผู้ป่วยที่มีระดับ triglycerides สูงมากเพื่อป้องกันการเกิดตับอ่อนอักเสบเท่านั้น

1.5 อนุพันธ์ของ fibric acid (Fibric acid derivatives, Fibrates)

ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ gemfibrozil และ fenofibrate เป็นยาที่ออกฤทธิ์ลดระดับ VLDL เป็นหลักและอาจมีผลลด LDL ได้ในผู้ป่วยบางราย ยาในกลุ่มนี้มีข้อบ่งชี้หลักในการรักษาภาวะที่มี triglycerides สูง โดยยาจะทำหน้าที่เป็น ligand สำหรับ peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR- α) ซึ่งเป็น receptor ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ transcription ในนิวเคลียส ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นกระบวนการ oxidation ของกรดไขมันและเพิ่มการสังเคราะห์เอ็นไซม์ lipoprotein lipase จึงมีผลช่วยขจัด lipoprotein ที่มี triglycerides อยู่มากได้แก่ VLDL นั้นเอง อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยบางรายโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มีความผิดปกติของไขมันในเลือดหลายชนิดพบว่าเมื่อ triglycerides ลดลงจะทำให้ LDL เพิ่มขึ้นได้ ในกรณีดังกล่าวนี้อาจต้องให้ยากลุ่ม Statins ร่วมด้วย โดยทั่วไปอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่ม Fibrates มักเกิดขึ้นน้อย อาการที่อาจพบได้แก่ ผื่นคัน อาการของระบบทางเดินอาหาร

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ หัวใจเต้นผิดปกติ โปตัสเซียมในเลือดต่ำ และการมีระดับเอนไซม์ aminotransferase หรือเอนไซม์ alkaline phosphatase สูงขึ้นในซีรัมในผู้ป่วยบางรายอาจมีระดับเม็ดเลือดขาวและค่า hematocrit ลดลง

การใช้ยา Fibrates โดยเฉพาะอย่างยิ่ง gemfibrozil ร่วมกับยาในกลุ่ม Statins จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะผิดปกติของกล้ามเนื้อได้ซึ่งอาจเกิดจากการที่ gemfibrozil ไปรบกวนกระบวนการเมตาบอลิซึมของยาในกลุ่ม Statins จึงทำให้ระดับยาในกลุ่ม Statins ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น 2-4 เท่าโดยจะมีผลกับยาในกลุ่ม Statins เกือบทุกตัวยกเว้น fluvastatin ปัญหาของอันตรกิริยากับยาในกลุ่ม Statins จะไม่พบกรณีที่ใช้ fenofibrate ดังนั้นในการรักษาผู้ป่วยที่มีความผิดปกติชนิด mixed lipid disorders ที่มีความผิดปกติทั้ง cholesterol และ triglycerides จึงสามารถใช้ยาในกลุ่ม Statins ร่วมกับ fenofibrate ได้ อย่างไรก็ตามควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม fibrates ในผู้ป่วยโรคตับและไต การใช้ยาในกลุ่มนี้ยังอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วที่ประกอบด้วย cholesterol จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีโรคเกี่ยวกับทางเดินน้ำดี^(1,2)

1.6 ยาในกลุ่ม Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitors

ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ lomitapide mesylate ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง microsomal triglyceride transfer protein (MTP) ที่ทำหน้าที่เคลื่อนย้าย triglyceride มาให้ apolipoprotein B100 เพื่อประกอบกันเป็น VLDL และหลังจากออกจากตับหลังจากนั้น VLDL จะถูกเปลี่ยนเป็น LDL ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่ม microsomal triglyceride transfer protein inhibitors นี้จึงช่วยลดระดับ LDL ได้ ปัจจุบันองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาได้อนุมัติการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ cholesterol ในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) ซึ่งมีการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง LDL receptor ส่งผลให้ LDL ไม่ถูกขจัดออกจากระบบไหลเวียนเลือด การใช้ยาในกลุ่ม Statins เพียง

ชนิดเดียวส่วนใหญ่จะไม่สามารถลดระดับ LDL ได้เพียงพอในผู้ป่วยกลุ่มนี้เนื่องจากผู้ป่วยมี LDL receptor จำนวนน้อย ยา lomitapide สามารถลด LDL ได้มากถึง 50% และควรใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม Statins ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ โดยแนะนำให้รับประทานหลังอาหารเย็นอย่างน้อย 2 ชั่วโมง หลีกเลี่ยงการรับประทานพร้อมอาหารเนื่องจากจะเพิ่มอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหาร เช่น อาการท้องเสีย อาเจียนและปวดท้องสำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงได้แก่ การเกิดพิษต่อตับและการเกิดไขมันสะสมในตับ (hepatic steatosis)^(1,2) ดังที่ปรากฏในรายงานการวิจัยของ Cuchel M และคณะ⁽¹⁰⁾ ในปี ค.ศ. 2013 ซึ่งได้ศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของ lomitapide ในผู้ป่วย HoFH อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี จำนวน 29 คน พบว่า การใช้ยา lomitapide ในขนาดยาเฉลี่ยวันละ 40 mg ร่วมกับการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ ทั้งการใช้ยา atorvastatin หรือ rosuvastatin โดยมีหรือไม่มี ezetimibe ร่วมด้วยการควบคุมอาหารและการเปลี่ยนถ่ายเลือดสามารถลด LDL ลงได้ประมาณ 50% ในสัปดาห์ที่ 26 ในขณะที่พบอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหารเป็นส่วนใหญ่ซึ่งไม่รุนแรง อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ของตับเพิ่มขึ้นมากกว่า 5 เท่าของค่าปกติซึ่งสามารถลดลงได้เมื่อลดขนาดยาหรือหยุดยา นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันสะสมในตับโดยพบตั้งแต่สัปดาห์ที่ 26 และยังคงพบในสัปดาห์ที่ 78 ของการรักษา ดังนั้น Blom DJ และคณะ⁽¹¹⁾ จึงได้สนใจศึกษาต่อจากงานวิจัยแรกโดยการขยายระยะเวลาติดตามผลในเรื่องความปลอดภัยของยา lomitapide ในระยะยาวในผู้ป่วยจำนวน 19 คน ที่อยู่ในการทดลองแรกครบระยะเวลา 78 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยจะได้รับยา lomitapide ในขนาดยาสูงสุดที่สามารถทนได้ต่อเนื่องไปโดยมีระยะเวลาติดตามผลเฉลี่ย 4.8 ปี พบว่ายา lomitapide ยังคงประสิทธิผลในการลดระดับ LDL ในขณะที่อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจะเหมือนงานวิจัยแรกโดยยังคงพบว่าผู้ป่วย 26% ที่มีระดับเอนไซม์ของตับเพิ่มขึ้นมากกว่า 5 เท่าของค่าปกติรวมทั้งพบว่าผู้ป่วยมีระดับไขมัน

ในต้นเพิ่มขึ้น 10% จากระดับเริ่มต้นหลังการรักษาไปแล้ว 3 ปีและยังคงปรากฏอยู่ตลอดระยะเวลาการศึกษา ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Harada-Shiba M และคณะ⁽¹²⁾ และ Nohara A⁽¹³⁾ ที่ศึกษาในผู้ป่วย HoFH ที่ประเทศญี่ปุ่นซึ่งมีระยะเวลาการศึกษา 56 สัปดาห์ และ 442 วันตามลำดับ

1.7 ยากลุ่ม Adenosine Triphosphate-Citrate Lyase (ACL) Inhibitors

ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ bempedoic acid ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2020 เพื่อเสริมการรักษาด้วยยากลุ่ม Statins ในผู้ป่วยที่มีภาวะ cholesterol ในเลือดสูงจากพันธุกรรม ชนิด heterozygous familial hypercholesterolemia หรือในผู้ป่วยที่เกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งแล้วยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL ให้เป็นไปตามเป้าหมายได้แม้ว่าจะใช้ยากลุ่ม Statins ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้แล้วก็ตาม ยาออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์ cholesterol ที่ดับในขั้นตอนการทำงานของเอนไซม์ adenosine triphosphate-citrate lyase ซึ่งเป็นขั้นตอนที่อยู่ก่อนขั้นตอนการทำงานของเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งเป็นขั้นตอนที่ถูกยับยั้งด้วยยากลุ่ม Statins อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญได้แก่ การมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้นและการบาดเจ็บของเส้นเอ็น อาจพบภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง ปวดหลัง ปวดบริเวณแขนขา ปวดท้อง การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบน ภาวะโลหิตจางและการมีระดับเอนไซม์ตับสูงขึ้นได้ ในปี ค.ศ. 2019 Ray KK และคณะ⁽¹⁴⁾ ได้รายงานผลการวิจัยที่ศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของการเสริมยา bempedoic acid ในการลดระดับ LDL ในผู้ป่วยที่เป็นโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งหรือผู้ป่วย heterozygous familial hypercholesterolemia หรือทั้งสองกรณี จำนวน 2,230 คนซึ่งได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม Statins โดยอาจมีหรือไม่มียาลดระดับ LDL ชนิดอื่นร่วมด้วย โดยติดตามผลเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา bempedoic acid ร่วมกับยากลุ่ม

Statins สามารถลดระดับ LDL ได้เพิ่มขึ้น 18.1% ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 12 นอกจากนี้ยังสามารถลด nonHDL, total cholesterol, ApoB, และ marker ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบคือ high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) ได้อย่างมีนัยสำคัญโดยอาการไม่พึงประสงค์ในภาพรวมไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยา กลุ่ม Statins เดี่ยวๆ หรือยากลุ่ม Statins ร่วมกับยาลด LDL ชนิดอื่นๆ เช่น ezetimibe หรือ fibrate อย่างไรก็ตาม พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา bempedoic acid มีอัตราการหยุดใช้ยา การเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อ ภาวะกรดยูริกสูงในกระแสเลือดและโรคเกาต์มากกว่าซึ่งคาดว่าเกิดจากการที่ยา bempedoic acid แย่งการขับออกทางไตกับกรดยูริกซึ่งผลการวิจัยที่ได้จะสอดคล้องกับงานวิจัยของ Goldberg AC และคณะ⁽¹⁵⁾ ซึ่งได้รายงานในปี ค.ศ 2019 เช่นเดียวกัน ปัจจุบันแม้ว่ายา bempedoic acid จะได้รับการอนุมัติให้ใช้เสริมกับยากลุ่ม Statins ในผู้ป่วยที่ยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL ได้จากการใช้ยากลุ่ม Statins ก็ตาม แต่เนื่องจากยา bempedoic acid อาจมีอันตรกิริยากับยากลุ่ม Statins บางตัว เช่น simvastatin และ pravastatin โดยจะทำให้ยาดังกล่าวมีระดับยาในเลือดสูงขึ้นและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อได้ ดังนั้นองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาจึงได้มีข้อแนะนำว่าไม่ควรใช้ขนาดยา simvastatin เกิน 20 mg หรือ pravastatin เกิน 40 mg. ร่วมกับยา bempedoic acid

นอกจากการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติที่กล่าวมาข้างต้น ปัจจุบันยังมีการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารบางชนิด เช่น fish oil สำหรับการรักษาภาวะ triglycerides สูงผิดปกติเนื่องจากใน fish oil มี omega-3 fatty acid ethyl esters เช่น eicosapentaenoic acid (EPA) ethyl ester และ docosahexaenoic acid (DHA) ethyl ester ซึ่งสามารถลดระดับ triglycerides ได้ 25-30% ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดและลดอุบัติการณ์เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ (arrhythmia) และการตายกะทันหัน (sudden death) ได้ ในปี ค.ศ. 2019 Hu Y และคณะ⁽¹⁶⁾ ได้รายงานผลการวิเคราะห์ อภิमानงานวิจัยประเภท randomized controlled trial

จำนวน 13 งานวิจัยซึ่งมีผู้ป่วยรวมทั้งสิ้น 127,477 คน โดยมีระยะเวลาของการใช้ omega-3 fatty acid ที่ได้จาก fish oil เป็นเวลาเฉลี่ยประมาณ 5 ปี พบว่าสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดปัญหาของโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น การเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย การตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจตีบและการตายจากโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดในภาพรวมได้แต่ไม่ได้ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองสำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ ความผิดปกติหลังรับประทาน ซึ่งปัญหาดังกล่าวอาจลดลงได้โดยการนำแคปซูลของ fish oil ไว้ในตู้เย็นก่อนการรับประทาน ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาทรมไม่ย่อยหรือถ่ายเหลวได้^(1,2)

II. ยารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในรูปแบบยาฉีด

2.1 ยากลุ่ม Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors

Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) เป็นเอนไซม์ที่ดับที่จะสลาย LDL receptor ทำให้ความสามารถในการขจัด LDL ออกจากกระแสเลือดลดลง การใช้ยา PCSK9 inhibitors ซึ่งเป็น monoclonal antibodies เช่น alirocumab หรือ evolocumab จึงช่วยยับยั้งการสลาย LDL receptor ทำให้สามารถขจัด LDL ได้เพิ่มขึ้น การใช้ยากลุ่มนี้ร่วมกับยากลุ่ม Statins ในผู้ป่วยที่ผลการรักษาจากยากลุ่ม Statins ต่ำกว่าเป้าหมายที่ควรจะเป็นจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการลดระดับ LDL ได้ การบริหารยาทำได้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดย alirocumab จะเริ่มให้ในขนาด 75 mg ทุก 2 สัปดาห์ อาจเพิ่มเป็น 150 mg ทุก 2 สัปดาห์ ในขณะที่ evolocumab จะฉีดเข้าใต้ผิวหนังเช่นเดียวกันในขนาด 140 mg ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 420 mg เดือนละครั้ง และจากการที่ยาในกลุ่มนี้เป็น monoclonal antibodies ซึ่งสามารถเกิดปฏิกิริยากับ antigen ในระบบภูมิคุ้มกันหรือระบบเลือดส่งผลให้

มีการลดลงของ B-lymphocytes และ T-lymphocytes จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ เช่น การเกิดโพรงจุกและคอหอยอักเสบและการติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะ มีรายงานว่ายาในกลุ่มนี้อาจเพิ่มความเสี่ยงเล็กน้อย (น้อยกว่า 1%) ต่อการเกิดความผิดปกติในด้านความจำสำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่การเกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา^(1,2) ปัจจุบันสมาคมโรคหัวใจของประเทศสหรัฐอเมริกาได้แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ cholesterol ในเลือดสูงจากความผิดปกติทางพันธุกรรมหรือในผู้ป่วยที่เกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่มีความเสี่ยงสูงมากและไม่สามารถลดระดับ LDL ให้เป็นไปตามเป้าหมายแม้ว่าจะใช้ยากลุ่ม Statins ร่วมกับยา ezetimibe แล้วก็ตามเนื่องจากมีงานวิจัยที่แสดงถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาในกลุ่มนี้หลายงานวิจัย เช่น จากรายงานวิจัยของ Sabatine MS และคณะ⁽¹⁷⁾ ในปี ค.ศ. 2017 ซึ่งได้ศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา evolocumab ในผู้ป่วยจำนวน 27,564 คนซึ่งเป็นโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดแดงแข็งซึ่งมีระดับ LDL 70 mg/dL ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม Statins อยู่ก่อนทั้งในกรณีที่ใช้ยากลุ่ม Statins เพียงตัวเดียวหรือยากลุ่ม Statins ร่วมกับยา ezetimibe หลังจากติดตามผลนาน 48 สัปดาห์ พบว่าการใช้ยา evolocumab ร่วมกับยากลุ่ม Statins สามารถลดระดับ LDL ลงได้ต่ำกว่าเป้าหมายที่กำหนดและสัมพันธ์กับประโยชน์ทางคลินิกที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในการลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ การเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายและโรคหลอดเลือดสมองตีบ เป็นต้น โดยไม่ได้ทำให้อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ เพิ่มขึ้นรวมถึงไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานและความผิดปกติของระบบประสาทในเรื่องของความจำ อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มนี้ยังมีข้อจำกัดการใช้เนื่องจากมีราคาแพงและไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่ปรากฏอาการหรือผู้ป่วยโรคไตที่ต้องทำการฟอกเลือด

2.2 ยากลุ่ม Apolipoprotein B-100 Synthesis Inhibitors

ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ mipomersen ซึ่งผลิตโดยใช้เทคโนโลยีใหม่ในการสร้าง single-stranded synthetic DNA molecules เพื่อมุ่งเป้าไปจับและทำลาย specific mRNA sequence ที่เกี่ยวข้องกับการถอดรหัสให้ได้โปรตีน apoB-100 จึงทำให้ลดปริมาณของ apoB-100 ที่เป็นส่วนประกอบสำคัญของ lipoprotein ชนิด VLDL และ LDL ยานี้ใช้ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ยามี half-life ยาวประมาณ 1-2 เดือน สามารถลดระดับ LDL ได้ 30%-50% โดยการลดระดับ LDL สูงสุดจะเกิดขึ้นภายหลังใช้ยาไปนาน 6 เดือน^(1,2) ยา mipomersen เคยได้รับอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2013 ให้ใช้เสริมกับยาลดไขมันในเลือดกลุ่มอื่นและการปรับเรื่องอาหารสำหรับผู้ป่วยที่มี cholesterol สูงผิดปกติจากพันธุกรรมชนิด homozygous familial hypercholesterolemia ภายใต้มาตรการประเมินและบรรเทาความเสี่ยง (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS) โดยแพทย์และเภสัชกรจะต้องได้รับใบรับรองจึงจะสามารถสั่งยาและจ่ายยานี้ได้และต้องมีการตรวจติดตามการทำงานของตับอย่างสม่ำเสมอเนื่องจากยาอาจก่อให้เกิดพิษต่อตับ ในปี ค.ศ. 2019 Fogacci F และคณะ⁽¹⁸⁾ ได้รายงานผลการวิเคราะห์อภิมานรายงานการวิจัยจำนวน 13 รายงานที่ศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยา mipomersen ในผู้ป่วยรวมทั้งสิ้น 1,053 คน พบว่ายาสามารถลดระดับ LDL, total cholesterol, nonHDL, Lp(a), triglycerides, VLDL, apoA-I และ apoB ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่มีผลต่อการเพิ่ม HDL ในขณะที่อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ การเกิดปฏิกิริยาบริเวณผิวหนังที่ฉีดยา เช่น แดง คัน และเกิดก้อนเลือด นอกจากนี้ยังพบอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ อ่อนเพลีย และปวดศีรษะ โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญได้แก่ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับและการเกิดไขมันสะสมในตับ อาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ที่กล่าวมานี้เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้

ผู้ป่วยบางคนหยุดการใช้ยา ยานี้ไม่ได้รับอนุมัติให้ออกสู่ตลาดในสหภาพยุโรป และในปี ค.ศ. 2019 เจ้าของผลิตภัณฑ์ได้ขอยกเลิกทะเบียนและการจำหน่ายในสหรัฐอเมริกา

2.3 ยากลุ่ม Inhibitors of PCSK9 synthesis (อยู่ในระหว่างการศึกษทางคลินิกเพิ่มเติม)

ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ inclisiran เป็น small interfering RNA molecules ออกฤทธิ์ภายในเซลล์ตับโดยไปขัดขวางการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับสร้าง PCSK9 โดยยาจะไปทำลาย mRNA ที่ได้มาจากการถอดรหัสจาก DNA จึงขัดขวางการแปลรหัสจาก mRNA เพื่อสร้างเอนไซม์ PCSK9 ที่จะเกิดขึ้นในลำดับต่อมา ยานี้ใช้ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 6 เดือน ในปี ค.ศ. 2020 Ray KK และคณะ⁽¹⁹⁾ ได้รายงานผลการวิจัย phase 3 ซึ่งรวมการศึกษาจำนวน 2 ชุด (จำนวนผู้ป่วย 1,561 คน และ 1,617 คน) โดยศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งหรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเทียบเท่ากับผู้ที่เป็โรคดังกล่าวแล้ว (เช่น ผู้ป่วยเบาหวาน หรือผู้ที่มีระดับ cholesterol ผิดปกติจากพันธุกรรม) ซึ่งยังคงมีระดับ LDL สูงอยู่ทั้งๆ ที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม Statins ในขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้หรือยากลุ่ม Statins ร่วมกับยา ezetimibe โดยมีการเสริมการให้ยา inclisiran ในขนาด 284 mg หรือยาหลอกโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในวันที่ 1, 90 และหลังจากนั้นฉีดทุก 6 เดือนเป็นระยะเวลารวม 540 วัน ผลการศึกษาพบว่า ณ วันที่ 510 ของการศึกษากลุ่มที่ได้รับยา inclisiran ร่วมกับยากลุ่ม Statins (ซึ่งอาจมีหรือไม่มี ezetimibe ร่วมด้วย) สามารถลดระดับ LDL ได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา inclisiran 52.3% ในการศึกษาที่ 1 และ 49.9% ในการศึกษาที่ 2 และการลดลงของระดับ LDL ตั้งแต่วันที่ 90 ของการศึกษานจนถึงวันที่ 540 ของการศึกษาเท่ากับ 53.8% และ 49.2% สำหรับการศึกษานที่ 1 และ 2 ตามลำดับ ในขณะที่อาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา inclisiran และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แม้จะพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา inclisiran มีการ

เกิดปฏิกิริยาบริเวณผิวหนังที่ฉีกตยามากกว่าแต่โดยทั่วไปอาการไม่รุนแรงและไม่ได้คงอยู่ตลอดการรักษา อย่างไรก็ตาม ขณะนี้ยา inclisiran ยังไม่ได้รับอนุมัติจาก US FDA และอยู่ในระหว่างการรอผลการวิจัยที่ศึกษาประสิทธิผลของยาในแง่ของการลดอุบัติการณ์ของโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดซึ่งคาดว่าผู้วิจัยจะสามารถรวบรวมข้อมูลดังกล่าวได้ภายในปี ค.ศ. 2024

สรุป

ปัจจุบันได้มีการพัฒนายารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติหลายชนิดในรูปแบบยารับประทานและยาฉีดทั้งที่ได้รับอนุมัติการใช้โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแล้วและอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยทางคลินิกซึ่งมีประสิทธิผลและความปลอดภัยแตกต่างกันไป การคิดค้นหรือพัฒนายาใหม่สำหรับรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติยังมีความจำเป็นเนื่องจากมีผู้ป่วยบางกลุ่มโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติจากพันธุกรรมซึ่งอาจไม่สามารถลดระดับ LDL ให้ได้ตามเป้าหมายด้วยยาหลักชนิดเดิมที่ใช้อยู่ทั้งในลักษณะการใช้ยาเดี่ยว ๆ และการใช้ยาหลายชนิดร่วมกันหรือยาบางชนิดอาจมีปัญหาด้านความปลอดภัย สำหรับแนวทางเวชปฏิบัติของประเทศไทยและต่างประเทศ ในการใช้ยารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติเพื่อป้องกันการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดทั้งในกรณีการป้องกันปฐมภูมิและทุติยภูมินั้นส่วนใหญ่จะแนะนำการใช้ยากลุ่ม Statins เป็นยาหลักและอาจมีการใช้ยากลุ่มอื่น ๆ ร่วมด้วยในกรณีที่ยังไม่สามารถลดระดับไขมันให้ได้ตามเป้าหมาย อย่างไรก็ตาม ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติให้เกิดประสิทธิผลสูงสุดจำเป็นต้องอาศัยการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตร่วมด้วย ซึ่งได้แก่ การควบคุมอาหารโดยการลดปริมาณไขมันทั้งหมดที่ได้รับต่อวัน ลดไขมันอิ่มตัวและไขมันทรานส์ ลดจำนวนแคลอรีที่ร่างกายได้รับต่อวัน เพิ่มการรับประทานผัก ผลไม้ เพิ่มการออกกำลังกายและงดสูบบุหรี่ เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Talbert RL. Dyslipidemia. In: Dipro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Michael Posey L, editors. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 10th ed. USA: McGraw-Hill;2017.p.271-98.
2. Wiggins BS, Morris PB. Dyslipidemia, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease. In: Zeind CS, Carvalho MG, editors. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 11th ed. China: Wolters Kluwer;2018. p.100-31.
3. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statin and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. Lancet 2010;375:735-42.
4. Ko MJ, Jo AJ, Kim YJ, et al. Time-and dose-dependent association of statin use with risk of clinically relevant new-onset diabetes mellitus in primary prevention: A nationwide observational cohort study. J Am Heart Assoc 2019;8:e011320.
5. Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function: A systematic review. Ann Intern Med 2013;159:688-97.
6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372:2387-97.
7. Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, et al. Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndromes among patients 75 years or older: A secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Cardiol 2019; 4(9):846-54.

8. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365: 2255-67.
9. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effect of extended-release niacin with laropiprant in high risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371:203-12.
10. Cuchel M, Meagher EA, Du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in homozygous familial hypercholesterolemia: A single-arm, open-label phase 3 study. *Lancet* 2013;381(9860): 40-6.
11. Blom DJ, Aversa M, Meagher E, et al. Long-term efficacy and safety of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2017; 136:332-5.
12. Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, et al. Efficacy and safety of lomitapide in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24:402-11.
13. Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, et al. Safety and efficacy of lomitapide in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): Result from the AEGR-733-301 Long-term extension trial. *J Atheroscler Thromb* 2019;26:368-77.
14. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019; 380: 1022-32.
15. Goldberg AC, Leiter LA, Stores EG, 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(18):1780-8.
16. Hu Y, Hu FB, Manson JE, et al. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease. An updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127,477 participants. *J Am Heart Assoc* 2019; 8:e013543.
17. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
18. Fogacci F, Ferri N, Toth PP, et al. Efficacy and safety of mipomersen: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs* 2019;79:751-66.
19. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382(16):1507-19.