

ยาลดระดับไขมันในเลือดเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

สุรเชษฐ์ เลิศธิรพันธุ์

ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

Received: February 12, 2020

Revised: March 27, 2020

Accepted: March 31, 2020

บทคัดย่อ

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ควรแนะนำการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพทั้งเรื่องของการรับประทานอาหารที่รับประทาน การควบคุมน้ำหนัก และการออกกำลังกาย โดยต้องคำนึงถึงปริมาณแคลอรีที่เหมาะสม ในผู้ป่วยบางรายมีความจำเป็นต้องใช้ยากดไขมัน ยาเหล่านี้เป็นยาที่มีบทบาทที่สำคัญในการรักษา นอกจากนี้ ยังมียากดไขมันที่ไม่ใช่กลุ่มสแตติน เช่น Ezetimibe, PCSK9 inhibitors ใช้ในการรักษาทดแทนหรือเพิ่มเติมร่วมกับยากดไขมันด้วย บทความนี้อธิบายถึงบทบาทของยาแต่ละกลุ่มที่สำคัญ รวมถึงยาใหม่ด้วย เช่น Inclisiran, Bempedoic acid การรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติสามารถรักษาด้วยยาได้ผล และยาบางกลุ่ม เช่น ยากดไขมันยังสามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ลดปัญหาเรื่องหลอดเลือดและหัวใจ และการเสียชีวิตได้ด้วย

คำสำคัญ: คอเลสเตอรอล การรักษาด้วยยา สแตติน โรคหลอดเลือดหัวใจ

ผู้พิมพ์และประสานงาน:

สุรเชษฐ์ เลิศธิรพันธุ์

ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

เลขที่ 62 หมู่ 7 ถนนรังสิต-นครนายก ตำบลองครักษ์

อำเภอองครักษ์ จังหวัดนครนายก 26120

อีเมล: thengsurachet@gmail.com

Medication for dyslipidemia in cardiovascular disease prevention

Surachet Loetthiraphan

Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

Abstract

Dyslipidemia is one of the most important risk factor of coronary artery disease. Lifestyle management is recommended including diet composition, weight control and physical activity, and calorie requirement should be adjusted. In some cases, lipid lowering drugs are needed, Statins are the cornerstone of therapy. Moreover, non-statin agents such as Ezetimibe, PCSK9 inhibitors can substitute or add on to Statins. This review article explained role of each medication including new medications such as Inclisiran and Bempedoic acid. Dyslipidemia can be treated with many medications, and some medications such as Statins can also prevent progression of coronary artery disease, decrease cardiovascular events and death.

Keywords: cholesterol, medication, statins, cardiovascular disease

Corresponding Author:

Surachet Loetthiraphan

Department of Preventive and Social Medicine,
Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University
62 Moo 7, Rangsit-Nakhon Nayok Road,
Ongkharak, Nakhon Nayok, 26120
E-mail: thengsurachet@gmail.com

บทนำ

การรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) แนะนำให้มีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพทั้งเรื่องของการควบคุมน้ำหนัก และการออกกำลังกาย เรื่องอาหาร แนะนำการบริโภคผัก ผลไม้ ธัญพืชต่างๆ ผลิตภัณฑ์นมไขมันต่ำ เนื้อสัตว์ปีกลอกหนังไขมันต่ำ ปลา ถั่วต่างๆ รวมทั้งหลีกเลี่ยงการบริโภคของหวานและเนื้อแดง โดยต้องคำนึงถึงปริมาณแคลอรีที่เหมาะสม เพื่อป้องกันภาวะน้ำหนักตัวเกิน และออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ แม้จะมีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพแล้ว ท้ายที่สุดการรักษาด้วยยาที่มีความจำเป็นในผู้ป่วยบางกลุ่ม¹ บทความนี้จะทบทวนเกี่ยวกับการรักษาด้วยยาเท่านั้น

ยากลุ่ม Statins (HMG-CoA reductase inhibitors)

Statins ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง β -hydroxy β -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) ซึ่งเป็น rate limiting step ในการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลที่ตับ เป็นผลให้ total cholesterol (TC) และ low density lipoprotein (LDL) cholesterol ลดลง นอกจากนี้ statins ยังมีบทบาทสำคัญที่เรียกว่า pleiotropic effects ทำให้การทำงานของเอนโดทีเลียม (endothelial function) ดีขึ้น ยับยั้งกระบวนการอักเสบของหลอดเลือด (inflammatory process) ลดการสร้างไฟบริโนเจน (fibrinogen) และเกล็ดเลือดมีเสถียรภาพ (stabilize platelet) ซึ่งทำให้ Statins มีบทบาทสำคัญในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ยาที่มีจำหน่ายในปัจจุบันมีหลายชนิด เช่น Rosuvastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Pitavastatin

การป้องกันปัญหาเรื่องหลอดเลือดและหัวใจ

จากการศึกษาโดย Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration พบว่า Statins

ลดความเสี่ยงของการเกิด major vascular events ในแต่ละปีที่ผ่านมาได้ถึง 1 ใน 4 ต่อการลดลงของ LDL 1 mmol/L ในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ ทั้งที่มีความเสี่ยงต่ำและสูง (low risk - high risk) เพศชาย - เพศหญิง อายุน้อย - มาก โดยที่ประโยชน์ (absolute benefits) ของการลด LDL ขึ้นกับความเสี่ยง (absolute risk) ในผู้ป่วยแต่ละราย ไม่ขึ้นกับ LDL ตั้งต้น ซึ่งเป็นที่มาของแนวทางการรักษาในปัจจุบัน โดยจะมุ่งไปที่ความเสี่ยงในการเกิด cardiovascular events ของผู้ป่วยแต่ละรายเป็นสำคัญ นอกจากนี้ ยังพบว่า Statins ขนาดสูง (high intensity Statins) ลดอัตราการตายที่ 1 ปี ได้มากกว่า Statins ขนาดปานกลาง (moderate intensity Statins) อยู่ที่ 4.0% vs 4.8% โดยมีค่า Hazard Ratio(HR) = 0.91, 95%CI= 0.88-0.93; p-value<0.001 2,3 Statins มีบทบาทในการป้องกันการเกิด cardiovascular events ในผู้ป่วยทุกกลุ่มทั้งการป้องกันเชิงทุติยภูมิ (secondary prevention) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ ตั้งแต่โรคหลอดเลือดหัวใจที่มีอาการคงที่ (stable coronary artery disease) จนถึงโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) และการป้องกันระดับปฐมภูมิ (primary prevention) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจด้วย

The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) ทำการศึกษาในประชากรจำนวน 4,444 คน อายุระหว่าง 35-70 ปี มีประวัติ angina pectoris หรือ acute myocardial infarction มากกว่า 6 เดือน ระดับ cholesterol 5.5-8.0 mmol/L และไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) น้อยกว่า 2.5 mmol/L เปรียบเทียบระหว่าง Simvastatin กับ ยาหลอก (placebo) โดยติดตามไปเป็นเวลา 5.4 ปี พบว่า Simvastatin สามารถลด LDL ได้ ร้อยละ 35 พบว่า primary endpoint คือ total mortality ต่ำกว่าในกลุ่มที่ได้ Simvastatin โดยมีค่า Relative Risk(RR) = 0.70, 95%CI = 0.58-0.85; p-value = 0.0003 secondary endpoint คือ major coronary

events ซึ่งประกอบด้วย coronary death, nonfatal definite หรือ probable myocardial infarction (MI), silent MI, resuscitated cardiac arrest ลดลงจากร้อยละ 28 ในกลุ่มยาหลอก เทียบกับร้อยละ 19 ในกลุ่ม Simvastatin โดยมีค่า RR = 0.66, 95% CI = 0.59-0.75; p-value < 0.00001⁴

MIRACL Study (Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes) ทำการศึกษาในประชากรจำนวน 3,086 คน อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ที่มาด้วย unstable angina หรือ non-Q wave acute myocardial infarction ภายใน 24-96 ชั่วโมง เปรียบเทียบระหว่าง Atorvastatin 80 mg ต่อวันกับยาหลอก และติดตามไปเป็นเวลา 16 สัปดาห์ โดยที่ LDL ลดลงร้อยละ 40 ในกลุ่ม Atorvastatin พบว่า primary combined endpoint (death, nonfatal acute myocardial infarction, cardiac arrest with resuscitation, recurrent myocardial ischemia with objective evidence requiring emergency rehospitalization) ลดลงจากร้อยละ 17.4 ในกลุ่มยาหลอกเหลือร้อยละ 14.8 ในกลุ่ม Atorvastatin โดยมีค่า RR = 0.84, 95%CI = 0.7-1.0; p-value = 0.048 โดยมีการลดลงของ recurrent symptomatic myocardial ischemia with objective evidence requiring emergency rehospitalization อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่า RR = 0.74, 95%CI = 0.57-0.95; p-value = 0.02⁵

PROVE IT – TIMI 22 (Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes) ทำการศึกษาในผู้ป่วย acute coronary syndrome (acute myocardial infarction or high risk unstable angina) อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ที่นอนโรงพยาบาลในช่วง 10 วัน โดยมี TC น้อยกว่าหรือเท่ากับ 240 mg/dL เปรียบเทียบระหว่าง Atorvastatin 80 mg กับ Pravastatin 40 mg ติดตามไปเป็นเวลา 24 เดือน

พบว่า primary end point (death from any cause, myocardial infarction, documented unstable angina requiring rehospitalization, revascularization with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting, and stroke) ต่ำกว่าในกลุ่ม Atorvastatin อยู่ที่ 22.4% vs 26.3% โดยมีค่า HR ที่ลดลง 16%, 95%CI = 5-26%; p-value = 0.005) ประโยชน์ของ Atorvastatin เริ่มพบได้ตั้งแต่ 30 วันหลังจากได้รับยา statins⁶ มีประโยชน์ในผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุ รวมทั้งผู้สูงอายุด้วย โดยพบว่าในผู้ป่วยอายุมากกว่า 75 ปี statins สามารถลด major coronary events ได้แต่ในสัดส่วนที่น้อยกว่าในผู้ป่วยที่อายุน้อย⁷ ในกลุ่มผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (chronic kidney disease) พบว่า Statin ลดความเสี่ยงในการเกิด first major vascular event ได้ 21% โดยมีค่า RR = 0.79, 95%CI = 0.77-0.81; p<0.0001 ต่อการลดลงของ LDL 1 mmol/L โดยมีส่วนในการลดลงของ major vascular event จะลดลงตามระดับอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR) ที่ลดลงด้วย แต่ยังไม่มีความชัดเจนถึงประโยชน์ของ Statins ในผู้ป่วยฟอกไต (dialysis)⁸ ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน จากการศึกษา Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) พบว่า Statins ลด major cardiovascular events or procedures ได้ในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อนเมื่อเทียบกับยาหลอก อยู่ที่ 9.2% vs 11.9% โดยมีค่า HR = 0.77, 95%CI = 0.61-0.98; p-value = 0.036⁹

นอกจากนั้นแล้ว Statins ยังมีบทบาทสำคัญในการป้องกันระดับปฐมภูมิ (primary prevention) ด้วย ข้อมูลจาก Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia (WOSCOP) พบว่า Pravastatin ลดการเกิด myocardial

infarction และการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจได้อย่างมีนัยสำคัญในผู้ที่มีระดับคอเลสเตอรอลสูง¹⁰

JUPITER (Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C - Reactive Protein) ทำการศึกษาในประชากรจำนวน 17,802 คน ที่มี LDL น้อยกว่า 130 mg/dL และ high sensitivity c-reactive protein มากกว่าหรือเท่ากับ 2 mg/dL โดยเปรียบเทียบระหว่าง Rosuvastatin 20 mg ต่อวัน เทียบกับยาหลอก เป็นการศึกษาการป้องกันระดับปฐมภูมิ (primary prevention trial) การศึกษานี้หยุดลงที่ 1.9 ปี พบว่า combined primary end point (myocardial infarction, stroke, arterial revascularization, hospitalization for unstable angina, or death from cardiovascular causes) ในกลุ่ม Rosuvastatin ต่ำกว่ากลุ่มยาหลอก (placebo) เท่ากับ 0.77 และ 1.36 ต่อ 100 คน ต่อปี ตามลำดับ โดยมีค่า HR = 0.56, 95%CI = 0.46-0.69; $p < 0.00001$ นอกจากนี้ ยังพบว่า ไม่มีความแตกต่างในเรื่องผลข้างเคียงของยาระหว่างกลุ่ม rosuvastatin กับยาหลอก ในกลุ่ม heterozygous familial hypercholesterolemia พบว่า Statins ขนาดปานกลางและสูงลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและอัตราการตายลง 44% โดยมีค่า HR = 0.56, 95%CI = 0.33-0.96¹¹

ผลข้างเคียงของยากลุ่ม Statins

1. ผลข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อ (Statins associated muscle symptoms; SAMS)

1.1 อาการปวดกล้ามเนื้อ (Myalgia) โดยที่ระดับ creatine kinase (CK) ปกติ พบได้ประมาณ 5-10% พบได้มากขึ้นตามอายุที่มากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งเพศหญิงและผู้ป่วยที่มีค่าดัชนีมวลกายต่ำ มีโรคอย่างอื่นร่วมด้วย (comorbidity) เช่น human immunodeficiency viruses (HIV) โรคไต โรคตับ หรือมีโรคกล้ามเนื้ออื่นๆ อยู่ก่อนแล้ว

รวมถึงการได้รับยาบางอย่าง เช่น Cytochrome (CYP3A4 inhibitor)

1.2 กล้ามเนื้ออักเสบ (Myositis) มีอาการปวดกล้ามเนื้อ ร่วมกับระดับ CK สูงมากกว่าปกติ

1.3 ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (Rhabdomyolysis) ภาวะนี้พบได้น้อยมากแต่มีความรุนแรงมากที่สุด ผู้ป่วยจะมีอาการปวดกล้ามเนื้ออย่างรุนแรง พบกล้ามเนื้อตายได้ ร่วมกับภาวะปัสสาวะมีโปรตีนจากกล้ามเนื้อ (myoglobinuria) ซึ่งนำไปสู่ภาวะไตวายเฉียบพลันและตายได้ในที่สุด ระดับ CK มากกว่า 10 เท่า และบ่อยครั้งมักจะมากกว่า 40 เท่าของค่าสูงสุดปกติ (upper limit of normal) มักเกิดในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมหลายๆ อย่าง รวมถึงได้รับยาหลายอย่างโดยเฉพาะยากลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงๆ ควรแนะนำผู้ป่วยที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อรุนแรงร่วมกับปัสสาวะสีเข้มผิดปกติ ต้องรีบมาพบแพทย์

2. การเกิดโรคเบาหวาน (New onset diabetes mellitus)

Statins เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวาน (new onset diabetes mellitus) โดยยังไม่ทราบกลไกการเกิดที่ชัดเจน จากการศึกษา JUPITOR พบว่า new onset diabetes mellitus ซึ่งถูกรายงานโดยแพทย์พบมากกว่าในกลุ่ม rosuvastatin เทียบกับยาหลอกอยู่ที่ 3% vs 2.4% ($p\text{-value} = 0.01$) รวมทั้งมีค่าน้ำตาลสะสมในเลือด (glycated hemoglobin) สูงกว่าด้วย แต่ไม่มีความแตกต่างกันในระดับน้ำตาลก่อนอาหาร (fasting blood glucose) และน้ำตาลในปัสสาวะ (glycosuria) เนื่องจาก statins สามารถลดอัตราการตายจาก cardiovascular events ลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน (myocardial infarction) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) โดยที่ความเสี่ยงในการเกิด new onset diabetes mellitus ค่อนข้างต่ำเพราะฉะนั้นจึงไม่ควรละทิ้งการให้ statins ในผู้ป่วยที่สมควรได้รับยาโดยเด็ดขาด

3. ผลข้างเคียงต่อดับ (Adverse effects on the liver)

Alanine aminotransferase (ALT) ที่สูงขึ้นบ่งบอกถึงการทำลายเซลล์ตับ โดยมักมีค่า ALT มากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดปกติ ผลของยาต่อดับพบได้น้อย การดำเนินโรคนเข้าสู่ภาวะตับวาย (liver failure) ยิ่งพบได้น้อยมาก¹²

ปฏิกิริยาระหว่างยา (Drug Interactions)

Statins ส่วนใหญ่ต้องผ่านการเมตาบอลิซึม (metabolism) ผ่านทาง cytochrome (CYP) โดยผ่านทาง CYP3A4 isoenzymes เป็นส่วนใหญ่นอกจากนี้ผ่านทาง CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ยกเว้น Pravastatin ดังนั้น ยาที่ออกฤทธิ์ต่อ CYP ทั้งกระตุ้น (inducer) และยับยั้ง (inhibitor) ก็จะมีผลต่อ statins ทั้งสิ้น

ตัวอย่างยา CYP3A4 Inducers ได้แก่ Antiandrogens, Anticonvulsant, Barbiturates, Rifampin, Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (n-NRTI) บางตัว เช่น Efavirenz, Nevirapine, Pioglitazone, Steroids ทำให้ระดับยาลดลง

ตัวอย่างยา CYP3A4 Inhibitors ได้แก่ Protease inhibitors, Macrolide เช่น Clarithromycin, Erythromycin, Chloramphenicol, Azole antifungal เช่น Ketoconazole, Itraconazole, Voriconazole, Miconazole, Amiodarone, Non-dihydropyridine calcium channel blocker, Ciprofloxacin, Cyclosporine ทำให้ระดับยาเพิ่มขึ้น

ในกรณีที่มีความจำเป็นต้องใช้ Statins ร่วมกับ Fibrates แนะนำให้ใช้ Fenofibrate ไม่ควรใช้ Gemfibrosil ถ้าจำเป็นต้องใช้ Gemfibrosil ไม่ควรใช้ร่วมกับ Lovastatin, Pravastatin และ Simvastatin¹³

ในภาพรวม ปัจจุบัน ACC/AHA แนะนำให้ใช้ Statins ขนาดปานกลางถึงสูงเป็นยาหลักในผู้ป่วย

ที่มีความเสี่ยงในการเกิด cardiovascular events เนื่องจากมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูง รวมถึงข้อมูลเชิงประจักษ์ที่มากและชัดเจน ซึ่งมีบทบาททั้งการป้องกันระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิ (primary and secondary prevention)

Ezetimibe

Ezetimibe ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอลทางลำไส้เล็กส่วนต้นโดยการปิดกั้น Niemann-Pick C1-like cholesterol transfer protein ทำให้ LDL receptor ที่ตับเพิ่มจำนวนมากขึ้น ยามีระยะครึ่งชีวิต (half life) 22 ชั่วโมง และไม่ถูกกำจัดโดย CYP14 การศึกษา IMPROVE-IT (Ezetimibe added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes) ในผู้ป่วย acute coronary syndrome จำนวน 18,144 คน LDL 50-100 mg/dL ในกลุ่มที่ได้รับยาลดไขมันและ LDL 50-125 mg/dL ในกลุ่มที่ไม่ได้ยาลดไขมัน โดยเปรียบเทียบระหว่าง Simvastatin 40 mg ร่วมกับ Ezetimibe 10 mg กับ Simvastatin 40 mg เพียงชนิดเดียวพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา 2 ชนิดมี primary composite end point (death from cardiovascular causes, major coronary event, nonfatal stroke) ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาชนิดเดียวถึง 2.0% point เป็นผลมาจากการลด myocardial infarction และ ischemic stroke จากการศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นว่า Ezetimibe ก็สามารถลด cardiovascular risk ได้จากสมมติฐานที่ว่า การลด LDL นำไปสู่การลดลงของ cardiovascular events¹⁵ ปัจจุบัน ACC/AHA แนะนำให้ใช้ Ezetimibe ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา Statins ได้หรือมีผลข้างเคียงจาก Statins หรือใช้ร่วมกับยา Statins เพื่อลดระดับ LDL ในรายที่การรักษายังไม่บรรลุเป้าหมาย เนื่องจากปัจจุบันยังไม่แน่ชัดว่าการให้ Ezetimibe เพียงชนิดเดียวจะสามารถลด cardiovascular events ได้

Omega – 3 Fatty Acids

Omega – 3 fatty acids มีประโยชน์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดประกอบด้วย α -linoleic acid (ALA), eicosapentaenoic acid (EPA) และ docosahexaenoic acid (DHA) โดย ALA พบได้ในพืชบางชนิด เช่น น้ำมันมะกอก ถั่วเหลือง น้ำมันคาโนลา วอลนัท เมล็ดแฟลกซ์ ส่วน EPA และ DHA พบได้ในปลาทะเล เช่น ปลาทูน่า ปลาแซลมอน ปลาแมคเคอเรล ปลาเฮอริง ปลาเทิร์ท ปลาคอด ปลาเกะ ในการลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเกิดจากการที่ Omega – 3 ไลด triglyceride ในเลือดผ่านการลดการผลิต very low density lipoprotein (VLDL) cholesterol จากตับและเพิ่มการกำจัด VLDL ในกระแสเลือด เพิ่ม high density lipoprotein (HDL) cholesterol ในเลือด ลดความดันโลหิต ช่วยให้ endothelium function ดีขึ้น ลดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด (platelet aggregation) และป้องกันการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจลดการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia)¹⁶

REDUCE - IT (Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia) ทำการศึกษาในผู้ป่วย cardiovascular disease อายุมากกว่า 45 ปี หรือผู้ป่วยเบาหวานอายุมากกว่า 50 ปี และมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ อย่างน้อย 1 อย่าง จำนวน 8,179 ราย ซึ่งได้รับยา Statins และมี triglyceride อยู่ระหว่าง 135-499 mg/dL และ LDL ระหว่าง 41-100 mg/dL โดยเปรียบเทียบระหว่าง Icosapent ethyl 2 g วันละ 2 เวลา เข้าและเย็นกับยาหลอก โดยติดตามไปเป็นเวลา 4.9 ปี พบว่า primary end point (cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, coronary revascularization, or unstable angina) ในกลุ่ม Icosapent ethyl น้อยกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อยู่ที่ 17.2% vs 22% โดยมีค่า HR = 0.75, 95%CI = 0.68-0.83; $p < 0.001$ ซึ่งไม่พบ

ความแตกต่างในเรื่องผลข้างเคียงระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม ยกเว้น ปวดบวมพบได้มากกว่าในกลุ่ม icosapent ethyl (2.6% vs 2.9%; p -value = 0.42), หัวใจเต้นเร็ว (5.3% vs 3.9%) บวม (6.5% vs 5.0%) เลือดออกรุนแรง (2.7% vs 2.1%) แต่ไม่พบความแตกต่างในเรื่องหลอดเลือดสมองแตก และเลือดออกในทางเดินอาหาร¹⁷

VITAL (Marine n-3 Fatty acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer) ทำการศึกษาแบบ 2x2 แฟคตอเรียล (two by two factorial) เพื่อดูประโยชน์ และความเสี่ยงจากวิตามิน D3 (2,000 IU/day) และ n-3 fatty acids (1g ต่อวันในรูปแบบแคปซูล fish oil capsule ซึ่งประกอบด้วย n-3 fatty acids 840 mg โดยมี eicosapentaenoic acid (EPA) 460 mg และ docosahexaenoic acid (DHA) 380 mg การศึกษานี้เป็นการศึกษาการป้องกันระดับปฐมภูมิ (primary prevention) ในประชากรเพศชายอายุมากกว่า 50 ปี และเพศหญิงอายุมากกว่า 55 ปี ติดตามไปเป็นระยะเวลา 5.3 ปีพบว่า primary end point คือ major cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, and death from cardiovascular causes) ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม อยู่ที่ 386 คน vs 419 คน โดยมีค่า HR = 0.92, 95%CI = 0.8-1.06; p -value = 0.24 และมะเร็ง อยู่ที่ 820 คน vs 797 คน โดยมีค่า HR = 1.03, 95%CI = 0.93-1.13; p -value = 0.56 รวมถึงไม่พบความแตกต่างกันในเรื่องผลข้างเคียง (gastrointestinal symptoms, major bleeding, or other serious adverse side effects) ระหว่างทั้ง 2 กลุ่มด้วย¹⁸

ข้อมูลจากการศึกษา ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) ก็ไม่พบประโยชน์ของ n-3 fatty acids ในการลด major adverse cardiovascular events¹⁹ รวมถึงข้อมูลจาก STRENGTH ซึ่งยังไม่ได้ตีพิมพ์ (unpublished

data) ซึ่งเป็นการศึกษาใน phase 3 ในผู้ป่วย mixed dyslipidemia มี TG อยู่ระหว่าง 175 - 499 mg/dL จำนวน 13,086 คน ซึ่งมีความเสี่ยงสูงต่อโรคหลอดเลือดและหัวใจเปรียบเทียบระหว่าง Epanova (ประกอบด้วย EPA และ DHA) 4 กรัมต่อวันกับยาหลอก โดยได้รับ Statins ร่วมด้วย ทั้ง 2 กลุ่ม โดยที่ Independent Data Monitoring Committee ได้ตัดสินใจหยุดการศึกษาเนื่องจากไม่พบประโยชน์ที่ได้จาก Epanova²⁰ เนื่องจากข้อมูลของ n-3 fatty acids ในปัจจุบัน ยังมีความแตกต่างกันอยู่มาก จึงแนะนำให้ใช้ n-3 fatty acids ปริมาณ 4 กรัมต่อวัน ในผู้ป่วย hypertriglyceridemia ซึ่งมี triglyceride มากกว่า 500 mg/dL เท่านั้น โดยใช้เป็นยาเดี่ยวหรือร่วมกับยารักษาอื่น

PCSK9 Inhibitors

PCSK9 protein เป็นแอนติบอดี (monoclonal antibodies) มีบทบาทสำคัญในการกำหนดระดับ LDL ผ่านทางตัวรับแอลดีแอล (LDL receptors; LDLR) LDLR อยู่บนผิวเซลล์ตับ จะจับกับ LDL แล้วกลายเป็น LDLR-LDL complex หลังจากนั้นจะถูกดูดกลืนเข้าเซลล์แล้ว LDLR จะถูกนำกลับไปที่ผิวเซลล์อีกประมาณ 150 ครั้ง PCSK9 จะจับกับ LDLR แล้วถูกทำลายโดยไลโซโซม (lysosomes) ทำให้ปริมาณ LDLR ลดลง ดังนั้น การยับยั้ง PCSK9 จึงทำให้ LDLR เพิ่มขึ้น และเพิ่มการทำลาย LDL เป็นผลให้ LDL ลดลง หลักฐานสำคัญระหว่าง PCSK9 กับโรคหลอดเลือดหัวใจได้มาจากการศึกษาทางพันธุกรรมพบว่า gain of function mutations ใน PCSK9 gene ทำให้ LDL เพิ่มขึ้นและโรคหลอดเลือดหัวใจในคนอายุน้อย (premature coronary heart disease) เพิ่มขึ้นด้วย²¹

FOURIER (Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease) ทำการศึกษาในผู้ป่วย atherosclerotic cardiovascular disease (history of myocardial

infarction, non hemorrhagic stroke, symptomatic peripheral artery disease) อายุ 40-85 ปี จำนวน 27,564 คน LDL มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL หรือ non-HDL มากกว่าหรือเท่ากับ 100 mg/dL ทั้งๆ ที่ได้รับ Statins และอาจร่วมกับ Ezetimibe โดยเปรียบเทียบระหว่าง Evolocumab 140 mg ทุกๆ 2 สัปดาห์ หรือ 420 mg ต่อเดือนโดยฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous) กับยาหลอก พบว่า Evolocumab ลด LDL ได้มากถึง 59% ลด non-HDL cholesterol 52% และลด apolipoprotein E 49% จากค่าตั้งต้น โดยที่ Evolocumab ลด risk of primary composite end point (cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, coronary revascularization) ได้อย่างมีนัยสำคัญอยู่ที่ 9.8% vs 11.3% โดยมีค่า HR = 0.85, 95%CI = 0.79-0.92; $p < 0.001$ และ risk reduction มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามระยะเวลา จาก 12% ที่ 1 ปี เป็น 19% หลังจากปีที่ 1 ในแง่ของผลในแต่ละบุคคล (individual outcomes) Evolocumab ไม่ลดอัตราการตายจากโรคหัวใจ (cardiovascular mortality) โดยที่ risk reduction ที่เกิดขึ้นไม่มีความแตกต่างกันในกลุ่มต่างๆ ซึ่งรวมถึง อายุ เพศ ชนิดของโรคหลอดเลือด (atherosclerotic vascular disease) และ LDL ตั้งต้น ในเรื่องความปลอดภัย ไม่พบความแตกต่างของผลข้างเคียงในทั้ง 2 กลุ่ม แต่พบว่ากลุ่ม Evolocumab มีผลต่อผิวหนังในบริเวณที่ฉีดยา (injection site reactions) มากกว่าแต่ไม่รุนแรง²²

ODYSSEY (Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome) ทำการศึกษาในผู้ป่วย acute coronary syndrome (myocardial infarction or unstable angina) อายุมากกว่า 40 ปี และ LDL มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL, non-HDL มากกว่าหรือเท่ากับ 100 mg/dL หรือ apolipoprotein E มากกว่าหรือ

เท่ากับ 80 mg/dL ซึ่งได้รับยา Statins (Atorvastatin 40-80 mg/d หรือ Rosuvastatin 10-20 mg/d) จำนวน 18,924 คน ติดตามไปเป็นเวลา 2.8 ปี เปรียบเทียบระหว่าง Alirocumab 75 mg ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous) กับยาหลอก ทุก 2 สัปดาห์ โดยต้องการลด LDL ให้เหลือ 25-50 mg/dL แต่ไม่ให้ LDL ต่ำกว่า 15 mg/dL primary end point (composite of death from coronary heart disease, non fatal myocardial infarction, fatal or non fatal ischemic stroke, or unstable angina requiring hospitalization) ในกลุ่ม Alirocumab ต่ำกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อยู่ที่ 9.5% vs 11.1% ($p < 0.001$) cumulative incidence of composite primary end point ที่ 4 ปี เท่ากับ 12.5% (95%CI = 11.5-13.5) ในกลุ่ม Alirocumab เทียบกับ 14.5% (95%CI = 13.5 - 15.6%) ในกลุ่มยาหลอก ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม นอกจาก local injection site พบได้ 3.8% ในกลุ่ม alirocumab เทียบกับ 2.1% ในกลุ่มยาหลอก จำนวนผู้ป่วยที่ต้องรักษา (number needed to treat; NNT) เพื่อป้องกันการเกิด one primary end point เท่ากับ 49 คน เป็นระยะเวลา 4 ปี²³ ปัจจุบัน ACC/AHA แนะนำให้ใช้ PCSK9-I ให้ผู้ป่วย very high risk Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) และผู้ป่วย severe hypercholesterolemia ที่ได้รับ Statins และ Ezetimibe แล้วแต่ยังไม่บรรลุเป้าหมายการรักษา (class IIa และ IIb ตามลำดับ)

Inclisiran

Inclisiran เป็น RNA โมเลกุลขนาดเล็ก (small interfering RNA, siRNA) ประกอบด้วย RNA ประมาณ 20-30 โมเลกุล โดยจะไปจับกับ RNA - induced silencing complex (RISC) ทำให้ mRNA encoding PCSK9 ถูกตัดให้สั้นลงทำให้ PCSK9 ถูกทำลายไป ข้อมูลจากการศึกษาในระยะที่ 2

(phase 2) เปรียบเทียบระหว่าง Inclisiran ขนาดต่างๆ ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังกับยาหลอก พบว่า Inclisiran 300 mg 2 ครั้งสามารถลด LDL ได้มากที่สุด โดย 48% ของผู้ป่วยสามารถลด LDL ได้ต่ำกว่า 50 mg/dL และ PCSK9 ลดลง 53.2-69.1% ที่ 180 วัน²⁴ ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำสำหรับการใช้ยา Inclisiran

Fibrates

Fibrates ออกฤทธิ์โดยเป็น synthetic ligands สำหรับ PPAR α ซึ่งพบได้ในตับ กล้ามเนื้อ กล้ามเนื้อหัวใจ และเซลล์ที่ผิวหลอดเลือดแดงทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการคัดลอก (transcription) ของยีนเป้าหมาย ทำให้ triglyceride ลดลง HDL เพิ่มขึ้น LDL ลดลง และยังมีบทบาทในแง่ลดการอักเสบ (antiinflammation) ด้วย²⁵

Helsinki Heart Study (Primary Prevention Trial with Gemfibrosil in Middle - Aged Men with Dyslipidemia) พบว่า gemfibrosil 1,200 mg ต่อวัน ลด cumulative rate of total cardiac end points ที่ 5 ปี โดยมีค่า relative risk reduction (RRR) = 34% ($p < 0.02$) โดยเริ่มพบความแตกต่างนี้ตั้งแต่ปีที่ 2²⁶

VAHIT (Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high - density lipoprotein cholesterol) ทำการศึกษาในผู้ชายจำนวน 2,531 คน ที่มีประวัติ coronary heart disease (myocardial infarction, angina with objective evidence of ischemia, coronary revascularization, angiographic evidence of stenosis greater than 50% of luminal diameter in one or more major epicardial coronary arteries) อายุน้อยกว่า 74 ปี, HDL น้อยกว่าหรือเท่ากับ 40 mg/dL LDL น้อยกว่าหรือเท่ากับ 140 mg/dL triglyceride น้อยกว่าหรือเท่ากับ 300 mg/dL เปรียบเทียบระหว่าง Gemfibrozil 1,200 mg ต่อวันกับยาหลอก ติดตาม

ไปเป็นระยะเวลา 5.1 ปี พบว่า primary outcome (combined incidence of nonfatal myocardial infarction or death from coronary heart disease) ในกลุ่ม Gemfibrozil ต่ำกว่ายาหลอก อยู่ที่ 17.3% vs 21.7% โดยมีค่า RRR = 22%, 95% CI = 7-35%; p-value = 0.006²⁷

ACCORD Lipid (Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus) ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานจำนวน 5,518 คน อายุเฉลี่ย 62 ปี เปรียบเทียบระหว่าง Fenofibrate กับยาหลอกในผู้ป่วยที่ได้รับยา Simvastatin อยู่ก่อนแล้ว ติดตามไปเป็นระยะเวลา 4.7 ปี โดยมี LDL อยู่ระหว่าง 60-180 mg/dL HDL ต่ำกว่า 55 mg/dL ในผู้หญิง และ ต่ำกว่า 50 mg/dL ในผู้ชาย TG ต่ำกว่า 750 และ 400 mg/dL ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับและได้รับยาลดไขมันตามลำดับ พบว่า primary outcome (major fatal or nonfatal cardiovascular event) ในกลุ่ม Fenofibrate ต่ำกว่ากลุ่มยาหลอกอยู่ที่ 2.2% vs 2.4% โดยมีค่า HR = 0.92, 95%CI = 0.79 - 1.08; p-value = 0.32 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ²⁸ ข้อมูลจากการศึกษา FIELD (Effects of long term Fenofibrate therapy on cardiovascular events) ในผู้ป่วยเบาหวาน ชนิดที่ 2 จำนวน 9,795 คน ก็ไม่พบความแตกต่าง อย่างมีนัยสำคัญ พบว่า Fenofibrate ไม่ได้ลด primary outcome (coronary heart disease mortality, nonfatal myocardial infarction) เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีค่า RRR = 11%; HR = 0.89, 95%CI = 0.75 - 1.05; p-value = 0.10 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2²⁹

เนื่องจากข้อมูลของ Fibrates ในการลด cardiovascular end points ยังไม่ชัดเจน และมีความแตกต่างของการศึกษาอยู่ ปัจจุบัน ACC/AHA จึงแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย severe hypertriglyceridemia เท่านั้น ส่วนบทบาทในแง่ของการลดความเสี่ยงเพิ่มเติม (residual risk reduction) คงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

Bempedoic Acid (BA)

Bempedoic Acid (8-hydroxy-2,2,14, 14-tetra-methylpentadecanedioic acid) เป็นโมเลกุลขนาดเล็ก ออกฤทธิ์ลดการสร้าง คอเลสเตอรอลโดยการยับยั้งเอนไซม์ adenosine triphosphate citrate lyase (ACL) ซึ่งเปลี่ยน citrate ไปเป็น Acetyl-CoA ทำให้มีการเพิ่มขึ้น ของ LDL receptor, BA เป็นสารตั้งต้น (prodrug) ต้องได้รับการกระตุ้นจาก enzyme very long chain acyl-CoA synthetase 1 (ACSVL1) ซึ่งพบ ได้ที่ตับเท่านั้น ประสิทธิภาพในการลด LDL ประมาณ 17-64% เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ Statins และหรือ Ezetimibe นอกจากนั้นแล้วยังสามารถลด non-HDL, C-reactive proteins รวมถึง apolipoprotein E ด้วยและไม่พบผลข้างเคียง ต่อกล้ามเนื้อ (muscle related side effects) หรือ ผลข้างเคียงต่อตับ³⁰

CLEAR Harmony (Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol) ทำการศึกษาในผู้ป่วย atherosclerotic cardiovascular disease, heterozygous familial hypercholesterolemia จำนวน 2,230 คน ซึ่งมี LDL มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL และได้รับการรักษาด้วย Statins ขนาดสูง และหรือยาลดไขมัน ชนิดอื่น (ยกเว้น Gemfibrozil, Simvastatin ขนาดสูงกว่า 40 mg ต่อวัน PCSK9-I สามารถใช้ได้ ในผู้ป่วยที่ LDL มากกว่า 170 mg/dL ที่สัปดาห์ที่ 24 และ LDL เพิ่มขึ้นมากกว่า 25% จากค่าตั้งต้น เปรียบเทียบระหว่าง BA กับยาหลอก ติดตามไปเห็น ระยะเวลา 52 สัปดาห์พบว่าอุบัติการณ์ของ adverse events อยู่ที่ 78.5% vs 78.7% และ serious adverse events อยู่ที่ 14.5% vs 14.0% โดย ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้นโรคเกาต์ (gout) พบได้บ่อยในกลุ่ม BA อยู่ที่ 1.2% vs 0.3% โดยผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ โรคเยื่อหุ้มสมองและ ลำคออักเสบ ปวดกล้ามเนื้อ ติดเชื้อทางเดินหายใจ ส่วนบน ปวดข้อ มีนงง อาการเกร็งของกล้ามเนื้อ

ท้องเสีย ที่สัปดาห์ที่ 12 พบว่า LDL ลดลงเฉลี่ย 19.2 mg/dL หรือลดลง 16.5% จากค่าตั้งต้น³¹ องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration; USFDA) ได้รับรองการใช้ยานี้เมื่อเดือนกุมภาพันธ์ ปี พ.ศ. 2563

สรุปผล

การรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติทำได้ด้วยการปรับพฤติกรรมสุขภาพทั้งเรื่องของการรับประทานอาหาร การควบคุมน้ำหนัก และการออกกำลังกาย ท้ายที่สุดการรักษาด้วยยากี่มีความจำเป็นในผู้ป่วยบางกลุ่ม ยาบางกลุ่มนอกจากจะลดไขมันในเลือดได้แล้ว ยังสามารถลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และอัตราการตายอีกด้วย

References

1. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk, a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 suppl2):S76-9.
2. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388(10059):2532-61.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-81.
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
5. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *J Am Med Assoc* 2001;285(13):1711-8.
6. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-504.
7. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomized controlled trials. *Lancet* 2019;393(10170):407-15.
8. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomized trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(10):829-39.
9. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, et al. Reduction in Cardiovascular Events with Atorvastatin in 2,532 Patients With Type 2 Diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28(5):1151-7.
10. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with

- hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl.* 2004;5(3):91-7.
11. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21): 2195-207.
 12. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. Statin safety and associated adverse events, a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 2019;39(2):e38-e81. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000073.
 13. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, et al. Recommendation for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134(21):e468-95. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000456.
 14. Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the heart*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
 15. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25):2387-97.
 16. Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(7):585-94.
 17. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380(1):11-22.
 18. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019;380(1):23-32.
 19. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379(16):1540-50.
 20. Nissen S, Lincoff M, Nicholls S, et al. Outcomes study to assess statin residual risk reduction with EpaNova in high CV risk patients with hypertriglyceridemia. astrazeneca.com. [published online 2020 Jan 13].
 21. Wang Y, Liu ZP. PCSK9 Inhibitors: Novel therapeutic strategies for lowering LDL cholesterol. *Mini Rev Med Chem* 2019; 19(2):165-76.
 22. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376(18):1713-22.
 23. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379(22):2097-107.
 24. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017;376(15):1430-40.
 25. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98(19):2088-93.

26. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317(20):1237-45.
27. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341(6): 410-8.
28. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes Mellitus. *J Clin Lipidol* 2011; 6(1):9-20.
29. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD trial): randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366(9500):1849-61.
30. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019;8(7):e011662. DOI: 10.1161/JAHA.118.011662.
31. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;380(11):1022-32.
32. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACPVR/AAPA/ABC/ACPM/ ADA/AGS/ APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(24):3168-209.
33. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140(11):e596-e646.