



การพัฒนาสารยับยั้ง PCSK9 เพื่อลดระดับแอลดีแอล-คอเลสเตอรอล

วาสนา เรียมอมตกุล¹, นพรัตน์ นันทรตนพงศ์^{2,*}

¹ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรุงเทพมหานคร

² ภาควิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

* ติดต่อผู้พิมพ์: nuntharatanapon_n@su.ac.th

บทคัดย่อ

พืชีเอสเค9 (PCSK9) คือโปรตีนในร่างกายชนิดหนึ่งที่มีบทบาทต่อเมแทบอลิซึมของไขมันผ่านการควบคุมจำนวนตัวรับแอลดีแอลที่เซลล์ตับ และส่งผลต่อการนำแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลจากกระแสเลือดเข้าสู่เซลล์ตับ PCSK9 เป็นเป้าหมายที่น่าสนใจในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงเนื่องจากพบว่าผู้ที่มีการกลายพันธุ์บนยีน PCSK9 ชนิดที่มีผลทำให้การทำงานของ PCSK9 ลดลงจะมีระดับคอเลสเตอรอลต่ำกว่าคนทั่วไป ปัจจุบันมีการศึกษาพัฒนาสารเพื่อยับยั้ง PCSK9 ผ่านกลไกต่างๆ ได้แก่ การสังเคราะห์ การหลั่ง PCSK9 ออกจากเซลล์ หรือการจับกับตัวรับแอลดีแอลด้วยสารในกลุ่มต่างๆ เช่น antisense oligonucleotides small interfering RNA mimetic peptides หรือ monoclonal antibodies เป็นต้น สารยับยั้ง PCSK9 ที่ประสบความสำเร็จมากที่สุดในปัจจุบันคือ monoclonal antibodies ที่จำเพาะต่อ PCSK9 โดยมียาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนเพื่อใช้รักษาภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงแล้ว 2 ชนิด คือ evolocumab และ alirocumab จากการวิจัยทางคลินิกพบว่ายาทั้งสองชนิดมีความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันชนิดแอลดีแอลได้ดี ดังนั้นยาเหล่านี้จึงเป็นทางเลือกใหม่สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยาในกลุ่ม statin หรือผู้ป่วยที่ใช้ยา statin ในขนาดสูงสุดแล้วไม่สามารถลดระดับแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลได้ถึงเป้าหมาย โดยขณะนี้ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกในแง่การป้องกันความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดของยาทั้งสองชนิดยังอยู่ในระหว่างการศึกษาในโครงการวิจัยขนาดใหญ่ สำหรับบทความนี้จะกล่าวถึงข้อมูลการศึกษาพัฒนาสารยับยั้ง PCSK9 รวมถึงผลการศึกษาทางคลินิกของยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ ที่มีข้อมูลในปัจจุบัน

คำสำคัญ: พืชีเอสเค9, ตัวรับแอลดีแอล, ยาลดคอเลสเตอรอลในเลือด

DEVELOPMENT OF PCSK9 INHIBITOR TO LOWER LDL-CHOLESTEROL

Wassana Riam-amatakun¹, Nopparat Nuntharatanapong^{2,*}

¹ Department of Pharmacy, Phramongkutklao Hospital, Bangkok

² Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakhon Pathom

* Corresponding author: nuntharatanapon_n@su.ac.th

ABSTRACT

The proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) plays a key role in lipid metabolism by regulating LDL receptor degradation and the uptake of circulating LDL-cholesterol into the hepatic cells. PCSK9 has become an attractive agent for the treatment of hypercholesterolemia because individuals with loss-of-function mutations in gene encoding PCSK9 have lower LDL cholesterol levels than normal individuals. At present, drugs targeting PCSK9 have been designed to inhibit this enzyme through various mechanisms including PCSK9 synthesis, PCSK9 secretion or LDL-receptor binding by using inhibitors such as antisense oligonucleotides, small interfering RNA, mimetic peptides or monoclonal antibodies. PCSK9 monoclonal antibodies (mAb) are now the most successful PCSK9 inhibitors. Two PCSK9 mAb, evolocumab and alirocumab, have been approved for the treatment of hypercholesterolemia. Clinical trials have shown that these drugs effectively reduce LDL-cholesterol levels with good safety profiles. Consequently, PCSK9 mAb have become an alternative treatment for statin-intolerant patients or for those who use statin at the maximum level, but cannot reduce the target level of cholesterol. The effect of PCSK9 mAb on cardiovascular morbidity and mortality is currently under investigation in major clinical trials. This review provides an overview of drug development against PCSK9 and the clinical efficacy of PCSK9 inhibitor antibodies in specific target populations.

Keywords: PCSK9, LDL-receptor, antihypercholesterolemia

บทนำ

ไขมันในเลือดสูงพันธุกรรม (Familial hypercholesterolemia; FH) เป็นภาวะไขมันในเลือดสูงผิดปกติจากพันธุกรรมชนิดยีนเด่น (autosomal dominant hereditary metabolic disease) ซึ่งมีสาเหตุหลักมาจากการสร้างยีนตัวรับแอลดีแอล (low density lipoprotein (LDL) receptor) ในตับและเนื้อเยื่อนอกตับผิดปกติ ส่งผลให้ผู้ป่วย FH มีระดับ LDL ในเลือดสูง มีก้อนไขมันสะสมตามผิวหนัง (xanthoma) และมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและเสียชีวิตก่อนวัยอันควร FH แบบยีนเดี่ยว (heterozygous FH) พบได้บ่อยโดยมีความชุกของการเกิด 1 ใน 200-500 คน ส่วน FH ชนิด 2 ยีน (homozygous FH) แม้จะมีโอกาสเกิดน้อยกว่ามาก (1 ใน 1,000,000 คน) แต่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดภาวะหัวใจวายเฉียบพลันและเสียชีวิตในขณะอายุน้อย การวินิจฉัยพบโรคนี้โดยเร็วและได้รับการรักษาที่เหมาะสมจะสามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาว ในปัจจุบันมียาที่ช่วยลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงที่มีประสิทธิภาพคือยาในกลุ่ม statin อย่างไรก็ตาม statin มีข้อจำกัดบางประการที่ทำให้ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถลดระดับคอเลสเตอรอลได้ถึงเป้าหมาย ความก้าวหน้าของวิทยาการในปัจจุบันทำให้เราเข้าใจพยาธิสภาพของการเกิด FH ได้ดียิ่งขึ้น ซึ่งนอกเหนือจากการค้นพบยีนตัวรับ LDL และยีนที่ควบคุมการสร้าง apolipoprotein (Apo)-B100 (ความผิดปกติของยีน Apo-B100 เป็นสาเหตุหนึ่งของ FH) การค้นพบโปรตีนพีซีเอสเค 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; PCSK9) เป็นอีกเป้าหมายหนึ่งของการพัฒนารักษาภาวะไขมันในเลือดสูง โดยใช้เป็นยาเสริมหรือยาเดี่ยวในผู้ป่วยที่ใช้ยา statin ไม่ได้ผลหรือทนต่อผลข้างเคียงของยา statin ไม่ได้¹

ในบทความนี้จะกล่าวถึงแนวทางการพัฒนาที่ยังออกฤทธิ์ยับยั้ง PCSK9 เพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลสูง และการศึกษาทางคลินิกของยายับยั้ง

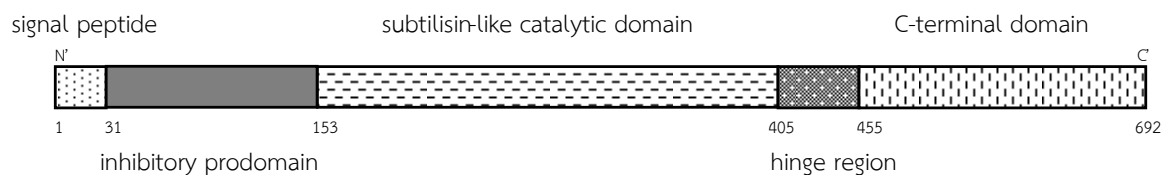
PCSK9 ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนยาแล้วในกลุ่ม monoclonal antibodies

การค้นพบยีน PCSK9 และหน้าที่ของ PCSK9 ในกระบวนการเปลี่ยนแปลงไขมันในร่างกาย

ยีน PCSK9 ถูกค้นพบครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2546 ในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงชนิด autosomal-dominant FH ซึ่งมีการกลายพันธุ์ของยีน PCSK9 แบบ gain-of-function ทำให้ตัวรับ LDL อยู่ในระดับต่ำและมีแอลดีแอล-คอเลสเตอรอล (LDL-C) ในเลือดสูง ซึ่งสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ที่อายุน้อย ต่อมาในปี พ.ศ. 2549 มีการค้นพบการกลายพันธุ์ของยีน PCSK9 แบบ loss-of-function ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ชนิดนี้ตรวจพบระดับ LDL-C ต่ำ และลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดหัวใจผิดปกติ ทำให้ PCSK9 กลายเป็นเป้าหมายที่น่าสนใจสำหรับการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง¹

PCSK9 เป็นโปรตีนในกลุ่ม proprotein convertase โดยทั่วไปโปรตีนในกลุ่มนี้มีหน้าที่ในการเปลี่ยนแปลงและกระตุ้นโปรตีนที่เป็นสารตั้งต้น เช่น ฮอร์โมน เอนไซม์หรือตัวรับ ให้กลายเป็นโมเลกุลที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพ ณ บริเวณเนื้อเยื่อเป้าหมายของโปรตีนเหล่านั้น^{2,3} PCSK9 ในรูปออกฤทธิ์จะทำหน้าที่ควบคุมตัวรับบนผิวเซลล์ โดยเฉพาะตัวรับ LDL และมีบทบาทสำคัญในเมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอล² ยีน PCSK9 ในมนุษย์อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 1p32.3 มีความยาวประมาณ 22 กิโลเบส ประกอบด้วย 12 exon PCSK9 เป็นสารประเภทไกลโคโปรตีน น้ำหนักโมเลกุล 74 kDa โครงสร้างของโปรตีน PCSK9 ประกอบด้วยกรดอะมิโน 692 ตัว และมี 5 ส่วน⁴ ดังแสดงในรูปที่ 1

ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเพิ่มจำนวนของโปรตีน PCSK9 ได้แก่ การแสดงออกของ sterol regulatory element-binding protein-2 (SREBP-2) ที่มากเกินไป การขาดคอเลสเตอรอล การเกิดอาการอักเสบ อินซูลิน และการรักษาด้วยยากกลุ่ม statin (การลดการสร้างคอเลสเตอรอลภายใน



รูปที่ 1 โครงสร้างและลำดับกรดอะมิโนของ PCSK9

เซลล์ที่เกิดจากการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ HMG-CoA reductase มีผลเพิ่มการแสดงออกของ PCSK9 ซึ่งเป็นเหตุผลหนึ่งที่อธิบายว่ายาในกลุ่ม statin ทำให้ระดับ PCSK9 เพิ่มขึ้น) นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ยาลดระดับไขมันกลุ่ม fibrates และ ezetimibe เกี่ยวข้องกับการเพิ่มระดับของ PCSK9 ได้เช่นกัน ส่วนปัจจัยที่มีผลต่อการลดระดับของ PCSK9 ได้แก่ การลดการแสดงออกของ SREBP-2 การรับประทานอาหารที่มีคอเลสเตอรอลสูง ฮอร์โมนกลูคาгон สารอัลคาลอยด์จากพืชเช่น berberine ethinylestradiol กรดน้ำดี และสารที่มีฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ farnesoid X เป็นต้น^{5,6}

เมื่อ PCSK9 ถูกสังเคราะห์และผ่านกระบวนการตัดสายเปปไทด์ในโครงสร้างส่วนปลายด้าน N-terminal ระหว่างกลูตามีนตำแหน่งที่ 152 และเซอรีนตำแหน่งที่ 153 (SVFAQ↓152) มีผลทำให้ส่วน prodomain ขนาด 14 kDa แยกออกจากโครงสร้างส่วนที่เหลือขนาด 60 kDa การตัดสายเปปไทด์ในโครงสร้างเกิดขึ้นภายใน endoplasmic reticulum และมีความสำคัญต่อการกระตุ้นการทำงานของ PCSK9 อีกทั้งยังช่วยในการหลั่ง PCSK9 ออกจากเซลล์ หลังจากผ่านกระบวนการตัดสายเปปไทด์ในโครงสร้างแล้วส่วนของ prodomain ยังคงติดอยู่กับโครงสร้างบริเวณ catalytic domain ด้วยพันธะ noncovalent และขัดขวางโปรตีนชนิดอื่นไม่ให้เข้าทำปฏิกิริยากับ active site ของ PCSK9 หลังจากนั้นสารเชิงซ้อนระหว่าง PCSK9 และ prodomain จะเคลื่อนที่ออกจาก endoplasmic reticulum และเข้าสู่กระแสเลือด^{4,6} ซึ่งส่วน prodomain เป็นส่วนที่สำคัญที่มีผลต่อ

การทำลายตัวรับ LDL เนื่องจากการขาดกรดอะมิโนลำดับที่ 31-58 บนส่วน prodomain จะส่งผลให้ความสามารถในการทำลายตัวรับ LDL ลดลง 4-7 เท่า ส่วน catalytic domain ของ PCSK9 ทำหน้าที่จับกับตัวรับ LDL และส่วน C-terminal domain เกี่ยวข้องกับความสามารถของ PCSK9 ในการเหนี่ยวนำการทำลายตัวรับ LDL⁷

PCSK9 พบมากที่ตับ ลำไส้เล็ก และไต และพบได้ในน้ำไขสันหลังและบริเวณที่เกิดคราบไขมันในหลอดเลือด ในคนทั่วไปจะมีระดับ PCSK9 ในเลือดประมาณ 30 นาโนกรัม ถึง 4 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร⁴

บทบาทของ PCSK9 ต่อการทำลายตัวรับ LDL

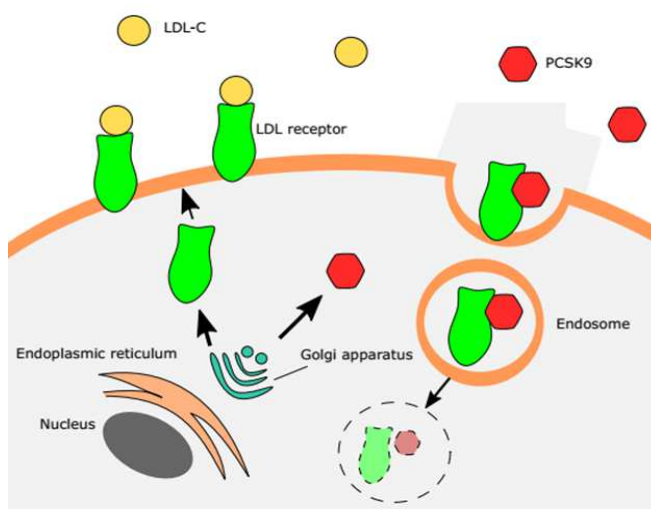
PCSK9 มีบทบาทต่อความสมดุลของระดับคอเลสเตอรอลในเลือด โดยทำหน้าที่ควบคุมการทำลายตัวรับ LDL ซึ่งตอบสนองตามความเข้มข้นของคอเลสเตอรอลภายในเซลล์ PCSK9 จะจับกับส่วนที่อยู่นอกเซลล์ของตัวรับ LDL บริเวณ epidermal growth factor A (EGF-A) domain ของตัวรับ ซึ่งเป็นคนละบริเวณกับที่ตัวรับ LDL ใช้ในการจับกับ Apo-B100 บนโมเลกุลของ LDL-C²

ตัวรับ LDL พบได้ที่บริเวณผิวของเซลล์ตับ และจับกับโมเลกุล LDL-C ที่อยู่ในกระแสเลือด ตัวรับ LDL ที่จับกับ LDL-C จะถูก endocytosis เข้าสู่เซลล์ตับ จากนั้น LDL-C จะถูกย่อยภายใน lysosome ให้อยู่ในรูปคอเลสเตอรอลอิสระ ส่วนตัวรับ LDL โดยมากมักถูกนำกลับไปใช้ต่อที่ผิวของเซลล์ตับอีกครั้ง^{1,2} (รูปที่ 2) เมื่อ PCSK9 ถูกหลั่งออกจากเซลล์จะเข้าสู่กระแสเลือดและเข้า

จับกับตัวรับ LDL บนผิวเซลล์ตับในอัตราส่วน 1:1 ณ บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ซึ่งมี pH เป็นกลาง ส่วน catalytic domain ของ PCSK9 จะเข้าจับกับ EGF-A domain ของตัวรับ LDL และถูก endocytosis เข้าสู่เซลล์ตับ ภายใน endosome ซึ่งมีสภาพเป็นกรด ความชอบจับระหว่าง PCSK9 และตัวรับ LDL จะสูงขึ้น 150-170 เท่า เทียบกับในสภาพเป็นกลาง ทำให้ตัวรับ LDL ไม่สามารถกลับไปผิวเซลล์ตับได้และถูกทำลายภายใน lysosome จำนวนของตัวรับ LDL บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ตับจึงลดลง การนำ LDL-C เข้าสู่เซลล์ตับทำได้น้อยลง ส่งผลให้ระดับ LDL-C ในเลือดเพิ่มขึ้น ดังนั้นความสัมพันธ์การทำงานของ

ตัวรับ LDL และ PCSK9 จึงมีความสำคัญต่อการควบคุมระดับคอเลสเตอรอลภายในเซลล์ตับ^{1, 4}

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า PCSK9 น่าจะมีบทบาทอื่น ๆ ต่อเนื้อเยื่อบริเวณอื่นนอกจากตับ ได้แก่ เมแทบอลิซึมของไขมัน (lipid metabolism) ที่ลำไส้และเนื้อเยื่อไขมัน การเกิดคราบไขมันที่ผนังหลอดเลือดและการอักเสบ การตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส และการควบคุมความดันโลหิตและระดับกลูโคสในเลือด แต่ยังไม่พบบทบาทอื่น ๆ ของ PCSK9 ที่นอกเหนือจากบทบาทต่อเมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอลในการศึกษาทางคลินิก²



รูปที่ 2 กลไกการทำงานของ PCSK9 ในการควบคุมปริมาณตัวรับ LDL ที่เซลล์ตับ (ดัดแปลงจาก Rashid H และคณะ¹)

แนวคิดในการยับยั้ง PCSK9

การยับยั้ง PCSK9 ส่งผลให้ตัวรับ LDL ถูกนำกลับไปใช้ใหม่ที่ผิวเซลล์มากขึ้น ซึ่งจะช่วยเพิ่มการจัด LDL-C จากกระแสเลือด การค้นพบบทบาทของ PCSK9 ต่อเมแทบอลิซึมของไขมันทำให้ PCSK9 เป็นเป้าหมายในการพัฒนารักษาภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง โดยมุ่งเป้าไปที่การพัฒนาสารยับยั้ง PCSK9 ดังต่อไปนี้^{8,9}

1. Antisense oligonucleotide

Antisense oligonucleotide คือ นิวคลีโอไทด์สังเคราะห์สายเดี่ยว (single-strand) ซึ่งมีลำดับเบสที่

complementary กับ mRNA ที่ต้องการจะยับยั้งจึงมีความจำเพาะต่อ mRNA เป้าหมาย เมื่อ antisense oligonucleotide จับกับ mRNA กลายเป็นสายคู่ จะถูกทำลายโดยเอนไซม์ nuclease ทำให้การสังเคราะห์โปรตีนเป้าหมายถูกยับยั้ง¹⁰ การยับยั้ง PCSK9 โดยใช้ antisense oligonucleotide นี้มีเป้าหมายเพื่อลดการแสดงออกของ PCSK9 ภายในเซลล์

การศึกษาระดับก่อนคลินิก มีการทดสอบสาร ISIS394814 ในหนูทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้มีระดับไขมันในเลือดสูง พบว่าสาร ISIS394814 ส่งผลให้ PCSK9

mRNA ลดลง 92% ระดับตัวรับ LDL ภายในตับสูงขึ้นเป็นสองเท่าและช่วยลดระดับ LDL ได้ 38% ที่สัปดาห์ที่ 6 เทียบกับกลุ่มควบคุม¹¹ แต่ไม่พบว่ามีผลการพัฒนายานี้ต่อในระดับคลินิก ผลจากการศึกษาสาร antisense oligonucleotides อีกสองชนิดได้แก่ SPC5001 และ SPC4061 ในสัตว์ตระกูล primate พบว่าสารทั้งสองชนิดสามารถลดระดับการแสดงออกของ PCSK9 ได้ 85% และ 55% ตามลำดับ และลดระดับ LDL ได้ 50% และ 35% ตามลำดับ¹² สาร SPC5001 ซึ่งมีประสิทธิภาพดีกว่าถูกนำมาพัฒนาต่อในการศึกษาทางคลินิกใน phase I โดยทำการทดสอบในอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วย heterozygous FH พบว่าสามารถยับยั้งการแสดงออกของ PCSK9 และลดระดับ LDL ในมนุษย์ได้ อย่างไรก็ตามทำให้เกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดและพบความเป็นพิษต่อท่อไตในระดับน้อยถึงปานกลาง จึงเป็นสาเหตุให้การศึกษาสิ้นสุดลง¹³

2. Small interfering RNA (siRNA)

RNA interference คือวิธีหยุดการแสดงออกของยีนอย่างจำเพาะ โดยใช้ RNA สายคู่ (double-stranded RNA) ประกอบด้วยสาย sense และ antisense สาย antisense ของ siRNA จะมีลำดับเบสซึ่ง complementary กับ mRNA ที่ต้องการจะยับยั้ง เอนไซม์ dicer จะตัด RNA สายคู่ให้กลายเป็น RNA สายสั้น ๆ ขนาด 20-30 นิวคลีโอไทด์ ที่เรียกว่า siRNA¹⁴ และเกิดการแยกเป็น RNA สายเดี่ยว สาย antisense จะรวมกับ RNA-induced silencing complex (RISC) ทำให้เกิดการตัดสาย mRNA เป้าหมายอย่างจำเพาะ และจะถูกทำลายต่อทำให้ไม่สามารถเกิดกระบวนการ translation ต่อไปได้ โปรตีนเป้าหมายจึงถูกสังเคราะห์ได้น้อยลง¹⁵

การศึกษาในหนูทดลองและลิง cynomolgus พบว่า siRNA ที่อยู่ในรูปของ lipid nanoparticles ช่วยลดการแสดงออกของ PCSK9 และลดระดับ LDL ในเลือดได้¹⁶ การศึกษาทางคลินิกใน phase I ถึงผลของสาร ALN-PCS (siRNA ในรูปของ lipid nanoparticle ซึ่งบริหารยา

ทางหลอดเลือดดำ) ต่อระดับ LDL ในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่า ALN-PCS ให้ผลลดระดับ PCSK9 และ LDL ที่สัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ (dose dependent) การให้ ALN-PCS ในขนาดยา 0.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม สามารถลดระดับ PCSK9 ลง 70% ลดระดับ LDL ลง 40% และพบอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก¹⁷ siRNA อีกชนิดหนึ่งได้แก่ inclisiran ซึ่งเป็น siRNA ในรูปแบบยาฉีดใต้ผิวหนังชนิดออกฤทธิ์นาน สารชนิดนี้ถูกสังเคราะห์โดยมีโครงสร้างเชื่อมกับสารประเภทคาร์โบไฮเดรต สามารถจับกับตัวรับ asialoglycoprotein ที่พบมากที่สุด ทำให้ inclisiran เข้าสู่เซลล์ได้อย่างจำเพาะ และมีการดัดแปลงโครงสร้างเพื่อเพิ่มความคงตัวของโมเลกุลยา ในการศึกษาทางคลินิก phase I เมื่อให้ inclisiran ขนาดยาตั้งแต่ 300 มิลลิกรัมขึ้นไปครั้งเดียว สามารถลดระดับ PCSK9 และ LDL ได้สูงสุด 83.8% และ 59.7% ตามลำดับหลังจากได้รับยา 84 วัน¹⁸ การศึกษาใน phase II ของ inclisiran ทำในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและมีระดับ LDL ในเลือดสูง พบว่า inclisiran สามารถลดระดับ LDL ที่ 180 วันเทียบจาก baseline ได้ 27.9-41.9% ในกลุ่มที่ได้ยาครั้งเดียว และ 35.5-52.6% ในกลุ่มที่ได้รับยาสองครั้ง (วันที่ 1 และวันที่ 90 ของการวิจัย)¹⁹ ปัจจุบันมีการศึกษา inclisiran ใน phase I และ II อีกหลายการศึกษาซึ่งกำลังอยู่ในระหว่างดำเนินการวิจัย

3. เทคโนโลยี CRISPR/Cas9

CRISPR/Cas9 เป็นเทคโนโลยีในการดัดแปลงพันธุกรรม มีพื้นฐานมาจากระบบภูมิคุ้มกันของแบคทีเรียเพื่อกำจัด DNA แปลกปลอม โดยใช้ CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeat) ที่ประกอบด้วย guided RNA และ endonuclease (เช่น Cas9) เรียกรวมนำระบบ CRISPR/Cas แบคทีเรียหลายชนิดใช้ระบบ CRISPR/Cas ในการป้องกันตนเองจากสารพันธุกรรมแปลกปลอมจากไวรัสและพลาสมิด ระบบ CRISPR/Cas9 เป็นเครื่องมือที่น่าสนใจต่อการนำมาใช้ใน

งานวิจัยและการแพทย์ เพื่อเพิ่ม ลด หรือเปลี่ยนแปลง ลำดับเบสบน DNA โดยใช้โมเลกุล RNA สายเดี่ยวในการ ระบุ DNA เป้าหมายอย่างจำเพาะเจาะจง เมื่อระบบ CRISPR/Cas9 จับกับ DNA เป้าหมาย เอนไซม์ Cas9 (CRISPR-associated proteins) จะตัด DNA ทั้งสองสาย ให้ขาดออกจากกัน จากนั้นจะเกิดการซ่อมแซมสาย DNA ซึ่งมักเป็นการนำนิวคลีโอไทด์มาต่อที่ปลายสายโดยไม่ใช้ DNA ต้นแบบในการสร้าง (non-homologous end-joining) กระบวนการนี้ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นหรือหายไป ของลำดับเบส หรือการกลายพันธุ์แบบ frameshift ซึ่งทำ ให้ยีนเป้าหมายที่มีความผิดปกติหยุดการทำงาน (gene knockout)²⁰ การศึกษาในหนูทดลองโดยการให้ adenovirus ซึ่งสร้าง cas9 และ CRISPR guide RNA ที่ จำเพาะต่อยีน PCSK9 ของหนู พบว่าหลังจากได้รับ adenovirus เป็นเวลา 3-4 วัน ยีน PCSK9 ในตับของหนู ทดลองมีอัตราการกลายพันธุ์มากกว่า 50% ระดับ PCSK9 ในเลือดลดลงและตัวรับ LDL ที่ตับเพิ่มขึ้น โดยพบการ ลดลงของระดับคอเลสเตอรอลในเลือด 35-40% และไม่ พบการกลายพันธุ์นอกเป้าหมาย²¹ เช่นเดียวกับอีก การศึกษาหนึ่งซึ่งออกแบบการทดลองให้ใกล้เคียงกับ มนุษย์มากขึ้น โดยใช้ระบบ CRISPR/Cas9 ที่ม ีความจำเพาะต่อยีน PCSK9 ของมนุษย์ในหนูทดลองที่ถูก ปลุกถ่ายด้วยเซลล์ตับของมนุษย์ พบการกลายพันธุ์ของยีน PCSK9 ประมาณ 50% และระดับ PCSK9 ในเลือด ลดลง²² การนำเทคโนโลยี CRISPR/Cas9 มาใช้ในการ รักษาภาวะคอเลสเตอรอลสูงที่เกิดจากความผิดปกติของ ยีนนับเป็นอีกแนวทางหนึ่งที่ได้รับ ความสนใจในปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม ข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพ ของเทคโนโลยีดังกล่าวยังมีค่อนข้างจำกัด

4. สารโมเลกุลเล็ก

การพัฒนาสารโมเลกุลเล็กในการยับยั้ง PCSK9 ได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก เนื่องจากมีข้อดีเหนือกว่า สารชีววัตถุคือสามารถทำเป็นยาในรูปแบบรับประทานได้ แต่ยังไม่ประสบผลสำเร็จมากนัก ความท้าทายที่สำคัญใน

การพัฒนาสารโมเลกุลเล็กเพื่อป้องกันการจับกันระหว่าง PCSK9 และตัวรับ LDL คือการขาดตำแหน่งเข้าจับ (binding site) บนโครงสร้าง PCSK9 เนื่องจาก PCSK9 มี โครงสร้างพื้นผิวค่อนข้างแบนราบ ไม่มี pocket ให้สาร โมเลกุลเล็กเข้าทำปฏิกิริยา ซึ่งแตกต่างจาก binding site ของ monoclonal antibodies ตัวอย่างสารโมเลกุลเล็กที่ มีเป้าหมายเพื่อยับยั้งการแสดงออกของ PCSK9 ได้แก่ berberine และ oleanolic acid

berberine เป็นสารประเภท isoquinoline alkaloid ที่ได้จากพืช ให้ผลทางเภสัชวิทยาหลายประการ รวมถึงฤทธิ์ลดไขมันและน้ำตาล มีรายงานพบว่า berberine สามารถลดการแสดงออกของ PCSK9²³ โดย ยับยั้งการถอดรหัสยีน PCSK9 อีกการศึกษาพบว่ากลไกนี้ น่าจะเกิดผ่าน transcription factor ที่ชื่อ hepatocyte nuclear factor 1 α (HNF1 α) ซึ่งทำงานร่วมกับ SREBP-2 ในการถอดรหัสยีน PCSK9 เนื่องจากพบการลดลงของ ระดับของ HNF1 α และ PCSK9 ในหนูทดลองและเซลล์ เพาะเลี้ยงที่ได้รับ berberine²⁴

oleanolic acid เป็นสารในกลุ่ม pentacyclic triterpene พบได้ในพืชและสมุนไพรหลายชนิด มีฤทธิ์ใน การรักษาหลายประการ รวมทั้งฤทธิ์ anti-athero-sclerosis oleanolic acid สามารถลดระดับ คอเลสเตอรอล LDL และกรดไขมันอิสระในหนูทดลอง²⁵ และลดระดับโปรตีนและ mRNA ของ PCSK9 ในเซลล์ เพาะเลี้ยง อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์ ของสารชนิดนี้ในปัจจุบัน⁶

5. Mimetic peptides

Mimetic peptides เป็นสารประเภทเปปไทด์สาย สั้นที่ถูกสังเคราะห์โดยเลียนแบบโครงสร้างส่วนใดส่วนหนึ่ง ของโปรตีนเป้าหมายและทำหน้าที่เสมือนโปรตีนเป้าหมาย การพัฒนา mimetic peptide ที่ส่งผลต่อการทำงานของ PCSK9 มีวัตถุประสงค์เพื่อยับยั้งการจับกันระหว่าง PCSK9 และตัวรับ LDL ในร่างกาย ตัวอย่างของ mimetic peptides ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง PCSK9 ได้แก่ Pep2-8 ซึ่งเป็น

เปปไทด์สังเคราะห์ชนิดแรกที่ถูกพัฒนาโดยเลียนแบบโครงสร้างทุติยภูมิของส่วน EGF-A domain ของตัวรับ LDL โดย Pep2-8 จะเข้าจับกับ PCSK9 และขัดขวางการเข้าจับของ PCSK9 กับตัวรับ LDL²⁶ อย่างไรก็ตามไม่มีการพัฒนาสารนี้ต่อเพื่อใช้ในการรักษา mimetic peptide อีกชนิดหนึ่งที่ได้รับการพัฒนาได้แก่ BMS-962476 ซึ่งเป็น PCSK9-binding Adnectins (Adnectins เป็นเปปไทด์สังเคราะห์ที่เลียนแบบส่วนของ 10th fibronectin type III domain และมีการดัดแปลงโครงสร้างให้มีคุณสมบัติจับกับโปรตีนเป้าหมายได้คล้ายกับการจับของแอนติบอดีและแอนติเจน) จากข้อมูลการศึกษาในสัตว์ทดลองเมื่อให้ BMS-962476 ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งเดียวมีผลทำให้ระดับของ PCSK9 อีสุระลดลงอย่างรวดเร็ว (99% ใน 10 นาที) และลดระดับ LDL-C ได้ 55% ภายใน 48 ชั่วโมงโดยผลนี้คงอยู่นาน 3 สัปดาห์²⁷ การศึกษาทางคลินิก phase I ทำในอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วยภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงที่ได้รับยา statin พบว่า BMS-962476 สามารถลดระดับ LDL-C ได้ถึง 48% ตั้งแต่วันที่ 4 ถึงวันที่ 14 หลังจากได้รับยาและพบอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้ยาหลอก²⁸ สารในกลุ่ม mimetic peptides เป็นสารที่มีความจำเพาะสูงผลิตง่ายและต้นทุนน้อยกว่าเมื่อเทียบกับสารในกลุ่ม antibodies แต่ยังมีข้อจำกัดในแง่ของวิธีบริหารยา

6. Monoclonal antibodies

การใช้ monoclonal antibodies (mAb) เป็นวิธีที่ประสบความสำเร็จและมีประสิทธิภาพมากที่สุดในการยับยั้ง PCSK9 และลดระดับ LDL การศึกษาระดับก่อนคลินิก พบว่ายาจะขัดขวางการจับกันระหว่าง PCSK9 และตัวรับ LDL ซึ่งจะช่วยลดการทำลายตัวรับ LDL และเพิ่มการขจัด LDL-C ออกจากกระแสเลือด ส่งผลให้ระดับ LDL-C และ Apo-B100 ในเลือดลดลง² ในปัจจุบันมี mAb ต่อ PCSK9 6 ชนิดที่ได้รับการพัฒนา ได้แก่ alirocumab (SAR236553/REGN727), evolocumab (AMG145), RG7 652, LGT209 (NCT01979601,

NCT01859455) และ bococizumab (RN316) โดยมี 2 ชนิดที่ได้รับอนุมัติทะเบียนแล้วในปี พ.ศ. 2558 คือ alirocumab และ evolocumab ในบทความนี้จะกล่าวถึงแอนติบอดียับยั้ง PCSK9 รวมถึงผลการศึกษาทางคลินิกของยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ ที่มีข้อมูลในปัจจุบัน

แอนติบอดียับยั้ง PCSK9 (anti-PCSK9 monoclonal antibody)

ยาในกลุ่มนี้มีข้อดีเนื่องจากมีความจำเพาะสูงต่อ PCSK9 และมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนาน จึงลดจำนวนครั้งการให้ยาลง นอกจากนี้ยังมียาโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นค่อนข้างน้อยเนื่องจากยาไม่ถูกเปลี่ยนแปลงผ่านทางตับ จึงไม่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของ cytochrome P450 ในตารางที่ 1 แสดงข้อมูลด้านเภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์ของแอนติบอดีที่จำเพาะต่อการยับยั้ง PCSK9 ที่มีการนำมาศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากที่สุด 3 ชนิด ได้แก่ alirocumab, evolocumab และ bococizumab

การศึกษาวิจัยทางคลินิกของยาในกลุ่ม anti-PCSK9 monoclonal antibody

การศึกษา alirocumab ใน phase III ได้แก่ ODYSSEY program^{35,36} เป็นโปรแกรมที่ประกอบด้วยการศึกษาทางคลินิก 17 การศึกษา เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา alirocumab ในกลุ่มผู้ป่วยจำนวนมากกว่า 24,000 คน โดยให้ alirocumab เป็นยาเดี่ยวหรือให้ร่วมกับยาลดไขมันชนิดอื่น ในผู้ป่วย primary heterozygous FH หรือ non-FH หรือผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจ หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากยา statin หรือผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย ผลจากการศึกษาดังกล่าวพบว่า alirocumab มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานหรือยาหลอก นอกจากนี้ยังมีการศึกษาซึ่งกำลังอยู่ในระหว่างดำเนินการวิจัย ได้แก่ ODYSSEY Outcomes

ตารางที่ 1 ข้อมูลด้านเภสัชวิทยาและเภสัชจลนพลศาสตร์ของยา Alirocumab^{29,33,34} Evolocumab³⁰ และ Bococicumab^{31,32,42,43}

	Alirocumab	Evolocumab	Bococizumab
บริษัทที่พัฒนา	Sanofi/Regeneron	Amgen	Pfizer
ชื่อทางการค้า	Praluent [®]	Repatha [®]	N/A
สถานภาพ	ขึ้นทะเบียน เมื่อ 24 กรกฎาคม พ.ศ. 2558	ขึ้นทะเบียน เมื่อ 27 สิงหาคม พ.ศ. 2558	หยุดการศึกษา เมื่อ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2559
โครงสร้าง	Fully human IgG1 mAb	Fully human IgG2 mAb	Humanized IgG2a mAb
น้ำหนักโมเลกุล	146 kDa	144 kDa	145.1 kDa
ข้อบ่งใช้	- Primary hyperlipidemia โดยใช้ร่วมกับการควบคุม อาหารและยากลุ่ม statin ใน ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทน ต่อยาได้ ในผู้ป่วย heterozygous FH หรือผู้ป่วย โรคหัวใจและหลอดเลือดที่ ต้องการลดระดับ LDL-C ใน กระแสเลือดลงอีก	- Primary hyperlipidemia โดยใช้ร่วมกับการควบคุม อาหารและยากลุ่ม statin ใน ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทน ต่อยาได้ ในผู้ป่วย heterozygous FH หรือผู้ป่วย โรคหัวใจและหลอดเลือดที่ ต้องการลดระดับ LDL-C ใน กระแสเลือดลงอีก - Homozygous FH โดยใช้ร่วมกับการควบคุม อาหารและยาลดไขมันในเลือด กลุ่มอื่นในผู้ป่วย homozygous FH ที่ต้องการ ลดระดับ LDL-C ในกระแส เลือดลงอีก	-
ขนาดและการบริหารยา	ฉีดใต้ผิวหนังบริเวณต้นขา ต้นแขน หรือหน้าท้องในขนาด 75 - 150 mg ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 300 mg เดือนละครั้ง	ฉีดใต้ผิวหนัง 140 mg ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 420 mg เดือนละครั้ง	ฉีดใต้ผิวหนัง 150 mg ทุก 2 สัปดาห์
เภสัชพลศาสตร์	ยาสามารถยับยั้ง PCSK9 อิสระได้มากที่สุดภายใน 4-8 ชั่วโมง	ยาจะสามารถยับยั้ง PCSK9 อิสระได้มากที่สุดภายใน 4 ชั่วโมง	N/A

N/A = ไม่พบข้อมูล

ตารางที่ 1 ข้อมูลด้านเภสัชวิทยาและเภสัชจลนพลศาสตร์ของยา Alirocumab^{29,33,34} Evolocumab³⁰ และ Bococicumab^{31,32,42,43} (ต่อ)

	Alirocumab	Evolocumab	Bococizumab
กลไกการออกฤทธิ์	ยาเป็น antibodies ต่อ PCSK9 ส่งผลยับยั้งการทำลายตัวรับ LDL เพิ่มการนำ LDL-C เข้าสู่เซลล์ตับมากขึ้น ระดับ LDL-C ในเลือดลดลง	เช่นเดียวกับ alirocumab	เช่นเดียวกับ alirocumab
การดูดซึมยา	หลังจากฉีด alirocumab 75 mg หรือ 150 mg ได้ผิวหนัง ครั้งเดียว ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดเกิดขึ้นภายใน 3-7 วัน	หลังจากฉีด evolocumab 140 mg หรือ 420 mg ได้ผิวหนังครั้งเดียว ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดเกิดขึ้นภายใน 3-4 วัน	หลังจากฉีด bococizumab 1 mg/kg และ 3 mg/kg ได้ผิวหนังครั้งเดียว ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดเกิดขึ้นภายใน 156 ชั่วโมง และ 72 ชั่วโมง ตามลำดับ
Absolute bioavailability	85%	72%	12.5% (ขนาดยา 1 mg/kg) และ 44.6% (ขนาดยา 3 mg/kg)
ค่าครึ่งชีวิต	17-20 วัน แต่จะลดลงเหลือ 12 วัน ในผู้ป่วยที่ได้ใช้ยา statin ร่วมด้วย	11 วัน เมื่อให้ยา 140 mg ทุก 2 สัปดาห์ และ 17 วันเมื่อให้ยา 420 mg เดือนละครั้ง	8.4±2.7 วัน (ขนาดยา 3 mg/kg)
การกระจายยา	หลังจากฉีด alirocumab ทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว ที่ steady state มีค่าเฉลี่ยของปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 0.04 ถึง 0.05 L/kg	หลังจากฉีด evolocumab 420 mg ทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว ที่ steady state มีค่าเฉลี่ยของปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 3.3±0.5 L	หลังจากฉีด bococizumab ทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว ที่ steady state มีค่าเฉลี่ยของปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 17.6 L
ระดับยาในเลือดสูงสุด (Cmax)	6.77–8.18 mg/L	18.6 µg/mL (ขนาดยา 140 mg) และ 59.0 µg/mL (ขนาดยา 420 mg)	11.85 µg/mL (ขนาดยา 1 mg/kg) และ 1.824 µg/mL (ขนาดยา 3 mg/kg)
ปริมาณยาที่ถูกซึมเข้าสู่ร่างกาย (AUC)	N/A	188±98.6 day.µg/mL (ขนาดยา 140 mg) และ 924±346 day.µg/mL (ขนาดยา 420 mg)	3,721 h.µg /ml (ขนาดยา 3 mg/kg)
การเปลี่ยนแปลงยา	ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น peptide สายสั้นและ amino acid	เช่นเดียวกับ alirocumab	เช่นเดียวกับ alirocumab

N/A = ไม่พบข้อมูล

ตารางที่ 1 ข้อมูลด้านเภสัชวิทยาและเภสัชจลนพลศาสตร์ของยา Alirocumab^{29,33,34} Evolocumab³⁰ และ Bococicumab^{31,32,42,43} (ต่อ)

	Alirocumab	Evolocumab	Bococizumab
การขับยาออกจากร่างกาย	ที่ระดับยาในเลือดต่ำ การขับยาออกผ่านทาง การจับ PCSK9 เป็นหลัก และที่ระดับยาในเลือดสูงขึ้น ยาจะถูกขับออกผ่านทาง non-saturable proteolytic pathway	เช่นเดียวกับ alirocumab โดยมีค่าเฉลี่ยการขับยาออกจากร่างกายประมาณ 12 mL/hr	N/A
อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย	ปวด บวมแดงบริเวณที่ฉีด ผื่นคัน ระบบทางเดินหายใจส่วนบนติดเชื้อ (เช่น nasopharyngitis, Influenza)	ปวด บวมแดงบริเวณที่ฉีด ระบบทางเดินหายใจส่วนบน หรือระบบทางเดินปัสสาวะติดเชื้อ ปวดหลัง ปวดข้อ ผื่นคัน หรือผื่นลมพิษ	ปวด บวมแดงบริเวณที่ฉีด ระบบทางเดินหายใจส่วนบน หรือทางเดินปัสสาวะติดเชื้อ ท้องเสีย ปวดข้อ ผื่นคัน
การเก็บรักษายา	เก็บในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8°C ในภาชนะป้องกันแสง	เช่นเดียวกับ alirocumab	N/A
ค่าใช้จ่ายต่อ 30 วัน	1,344 เหรียญสหรัฐ (75 mg/ml, 150 mg/ml prefilled syringe หรือปากกา auto-injector)	1,302 เหรียญสหรัฐ (140 mg ทุก 2 สัปดาห์) หรือ 1,953 เหรียญสหรัฐ (420 mg เดือนละครั้ง) รูปแบบ prefilled syringe หรือปากกา auto-injector	N/A

N/A = ไม่พบข้อมูล

(NCT01663402) เป็นการศึกษาผลของ alirocumab ต่อการเกิดเหตุการณ์ทางโรคหัวใจและหลอดเลือดเทียบกับยาหลอกในกลุ่มผู้ป่วย 18,600 คน ที่มีประวัติเป็นภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) และได้รับ statin ในขนาดสูงสุดที่สามารถทนอาการข้างเคียงได้³⁷ คาดว่าการศึกษาจะสิ้นสุดในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2560 อีกการศึกษาได้แก่ ODYSSEY DM-Dyslipidemia (NCT0264215) เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ alirocumab ในการลดระดับ non-high density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) เทียบกับการรักษาด้วยยาชนิดอื่น (ezetimibe, fenofibrate,

nicotinic acid และ omega-3 fatty acids) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (mixed dyslipidemia) ที่ได้รับยา statin ร่วมด้วย³⁸ การศึกษาสิ้นสุดในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2560 ขณะนี้ยังไม่มีผลการเผยแพร่ผลการวิจัย

การศึกษาทางคลินิกของ evolocumab ได้แก่ PROFICIO (The Program to Reduce LDL-C and CV Outcomes Following Inhibition of PCSK9 in Different Populations) ซึ่งเป็นโปรแกรมการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกขนาดใหญ่ของยา evolocumab ใน Phase III ประกอบด้วยการศึกษา 22 การศึกษา ในผู้ป่วยจำนวนมากกว่า 30,000

คน ผลการศึกษาพบว่า evolocumab สามารถลดระดับ LDL-C อย่างมีนัยสำคัญและส่งผลดีต่อค่าไขมันชนิดอื่น ๆ เช่น non-HDL-C, Apo-B และ lipoprotein(a)³⁹ นอกจากนี้ยังมีการศึกษา OSLER-1 และ OSLER-2 ซึ่งเป็นการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา evolocumab ในระยะยาว คาดว่าการศึกษาจะสิ้นสุดในเดือน มิถุนายน พ.ศ. 2561

การศึกษาทางคลินิกของ bococizumab ได้แก่ SPIRE (the Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of Vascular Events) program ประกอบด้วยการศึกษาใน phase II และ III จำนวน 6 การศึกษาเพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ bococizumab ต่อการลดไขมันในเลือดและอีก 2 การศึกษาเพื่อประเมินผลต่ออุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้นกว่า 30,000 ราย ผลการศึกษาพบว่า bococizumab มีประสิทธิภาพต่อการลด LDL-C เช่นเดียวกับ evolocumab และ alirocumab^{40,41} อย่างไรก็ตาม ผู้สนับสนุนการวิจัยได้ประกาศยุติการศึกษาเมื่อเดือน พฤศจิกายน พ.ศ. 2559⁴² เนื่องจากประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ของ bococizumab ลดลงเมื่อเวลาผ่านไป อีกทั้งยังมีผลกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) และมีอัตราการเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้บริเวณที่ฉีด (injection-site reaction) สูงกว่ายาชนิดอื่นในกลุ่มเดียวกัน ความแตกต่างระหว่าง bococizumab และยาอีกสองชนิดในกลุ่มนี้ คือ ชนิดของ antibodies โดย bococizumab เป็น humanized monoclonal antibodies ต่างจากยาอีกสองชนิดที่เป็น fully human antibodies จึงอาจเกี่ยวข้องกับการเกิด antidrug antibodies ซึ่งทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์และประสิทธิภาพของยาลดลง³¹ นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดไม่ได้รับประโยชน์จากยา bococizumab ในแง่การป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยยามีประโยชน์เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงเท่านั้น⁴³

ประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ ผู้ป่วย Heterozygous familial hypercholesterolemia

ภาวะ FH คือโรคที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมบนยีนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมระดับ LDL-C ส่งผลให้เกิดความบกพร่องในการทำลายหรือการนำ LDL-C เข้าสู่ตับผ่านตัวรับ LDL ส่วนมากเกิดจากการกลายพันธุ์บนยีนตัวรับ LDL Apo-B หรือ PCSK9 ผู้ป่วยจะมีระดับ LDL-C สูงและมักเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตั้งแต่อายุยังน้อย ผู้ป่วย FH ชนิด heterozygous มีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงกว่าคนทั่วไปประมาณ 2-3 เท่า และตรวจพบก้อนไขมันขนาดเล็กที่เกิดจากคอเลสเตอรอลสะสม (xanthoma) อยู่ตามเส้นเอ็นและผิวหนัง แม้ว่ายาในกลุ่ม statin จะสามารถลดระดับ LDL-C ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ แต่ผู้ป่วยบางส่วนยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายของการรักษา⁴⁴

การวิจัยทางคลินิกใน phase I เมื่อให้ alirocumab ในผู้ป่วย heterozygous FH และผู้ป่วย non-FH ที่ได้รับยา atorvastatin ที่มีระดับ LDL มากกว่า 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือกลุ่มผู้ป่วยที่ควบคุมอาหารเพียงอย่างเดียวที่มีระดับ LDL มากกว่า 130 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร พบว่า alirocumab ให้ผลลดระดับ LDL ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม โดยสามารถลดระดับ LDL ได้ถึง 56% ในผู้ป่วย heterozygous FH และ 65% ในผู้ป่วย non-FH ที่ได้รับ statin⁴⁵

การศึกษาใน phase II ในผู้ป่วย heterozygous FH เมื่อให้ alirocumab ร่วมกับ statin วันละครั้ง และได้รับหรือไม่ได้รับ ezetimibe ร่วมด้วย พบว่าสามารถลดระดับ LDL ได้ 29-68% ขึ้นกับขนาดยา นอกจากนี้ยังสามารถลดระดับ Apo-B และ non-HDL-C รวมถึงเพิ่มระดับ HDL-C⁴⁶

การศึกษา ODYSSEY FH I และ FH II เป็นการศึกษาใน phase III ในผู้ป่วย heterozygous FH ที่ได้รับยาลดไขมันแต่ยังไม่สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดได้ จำนวน 735 ราย พบว่า alirocumab สามารถ

ลดระดับ LDL-C ลงจาก baseline ได้ 48.8% และ 48.7% ตามลำดับ³⁶ สำหรับการศึกษา ODYSSEY HIGH FH รายงานว่าผู้ป่วย heterozygous FH ที่ได้รับ statin ในขนาดยาสูงสุดแต่ยังมีระดับ LDL-C มากกว่า 160 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร สามารถลดระดับ LDL-C ได้ 45.7% ที่ 24 สัปดาห์⁴⁷ สำหรับการศึกษา ODYSSEY OLE (NCT01954394) เป็นการศึกษาแบบเปิดเผยการรักษา (open-label study) เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะยาวของ alirocumab ในผู้ป่วย heterozygous FH การศึกษาสิ้นสุดในเดือน มิถุนายน พ.ศ. 2560 แต่ยังไม่มีการเผยแพร่ผลการวิจัย

การศึกษา RUTHERFORD (The Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder) เป็นการศึกษาทางคลินิกใน Phase II เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ evolocumab ในผู้ป่วย heterozygous FH พบว่า evolocumab สามารถลดระดับ LDL cholesterol ได้ 42.7-55.2% ที่ 12 สัปดาห์เทียบกับ baseline⁴⁸ เช่นเดียวกับผลการศึกษา RUTHERFORD-2 ซึ่งเป็นการวิจัยใน Phase III ในผู้ป่วย heterozygous FH 329 รายที่ได้รับ evolocumab ขนาด 140 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์หรือ 420 มิลลิกรัม เดือนละครั้ง เทียบกับยาหลอก พบว่า evolocumab สามารถลดระดับ LDL cholesterol ได้ 59.2% (ขนาดยา 140 มิลลิกรัม) และ 61.3% (ขนาดยา 420 มิลลิกรัม) ที่ 12 สัปดาห์⁴⁹

ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจ

การศึกษา alirocumab ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจ (ผู้ที่เป็นโรคหลอดเลือดและหัวใจอยู่แล้วหรือผู้ที่มีโรคอื่น ๆ ที่มีความเสี่ยงเทียบเท่าและมีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง) ได้แก่ การศึกษา ODYSSEY COMBO I และ COMBO II ในการศึกษา ODYSSEY COMBO I ผู้ป่วยได้รับยา statin ในขนาดยาสูงสุดที่สามารถทนอาการข้างเคียงได้ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ alirocumab สามารถลด LDL cholesterol

ได้ 48.2% ที่ 24 สัปดาห์เทียบกับยาหลอก⁵⁰ การศึกษา ODYSSEY COMBO II ซึ่งเป็นการศึกษาประสิทธิภาพของ alirocumab เทียบกับ ezetimibe ได้ผลการศึกษาเช่นเดียวกันคือผู้ป่วยสามารถลดระดับ LDL ได้ 50.6% หลังได้รับ alirocumab และยังสามารถลดระดับ LDL ได้เช่นเดิมแม้ได้รับยานานกว่า 52 สัปดาห์⁵¹ นอกจากนี้มีการศึกษา ODYSSEY CHOICE I ซึ่งประกอบด้วยกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจระดับปานกลางถึงสูง เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ alirocumab ในขนาดยา 300 มิลลิกรัม เดือนละครั้ง ผู้ป่วยที่ได้รับ alirocumab สามารถลดระดับ LDL ได้ 58.7% ในกลุ่มที่รับประทาน statin อยู่แล้วและ 52.4% ในกลุ่มที่ไม่ได้รับประทาน statin⁵² เช่นเดียวกับการศึกษา ODYSSEY CHOICE II ที่ให้ alirocumab ร่วมกับการใช้ non-statin (เช่น ezetimibe fibrate หรือการควบคุมอาหาร) พบว่าสามารถลดระดับ LDL ได้ 56%

การศึกษาผลของ evolocumab ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจได้แก่การศึกษา FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) และการศึกษา YUKAWA (Study of LDL Cholesterol Reduction Using a Monoclonal PCSK9 Antibody in Japanese Patients With Advanced Cardiovascular Risk) การศึกษา FOURIER เป็นการศึกษาที่มีขนาดใหญ่ที่สุดโดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่ได้รับยา statin จำนวน 27,525 คน ใน 49 ประเทศ (North America Europe Latin America Asia Pacific and South Africa) พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา evolocumab สามารถลด LDL-C non-HDL-C และ ApoB ได้ 59% 52% และ 49% ตามลำดับ และลดอัตราการตายและอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้อย่างมีนัยสำคัญเทียบกับกลุ่มควบคุม³⁹

ส่วนการศึกษา YUKAWA-2 เป็นการประเมินประสิทธิภาพของ evolocumab ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงและมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจตามเกณฑ์ Japan Atherosclerosis Society (JAS) พบว่า evolocumab (140 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 420 มิลลิกรัม เดือนละครั้ง) ให้อำนาจ atorvastatin (วันละ 5 หรือ 20 มิลลิกรัม) สามารถลดระดับ LDL ลงได้ 66.9-75.9%⁵³ ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนอาการข้างเคียงจากยา statin

ยาในกลุ่ม statin เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการลด LDL-C ในปัจจุบัน แต่พบว่าผู้ป่วยบางส่วนที่ได้รับยาในกลุ่มนี้ไม่สามารถทนต่อยาได้ เนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือมีหลักฐานจากผลเลือดปรากฏว่ามีสารบ่งชี้ค่าการทำงานของตับหรือกล้ามเนื้อ (creatinine kinase) ผิดปกติ โดยอาจเกิดอาการข้างเคียงเฉพาะเมื่อได้รับขนาดยาสูงหรือเกิดได้ทุกขนาดยา อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ อาการปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรงหรือเป็นตะคริว ซึ่งเกิดได้ถึง 15% ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา statin โดยมากอาการเหล่านี้จะไม่ค่อยรุนแรงและมักไม่เกี่ยวข้องกับภาวะกล้ามเนื้ออักเสบ (myositis) หรือการเปลี่ยนแปลงของค่า creatinine kinase และสามารถหายได้หลังจากหยุดยาที่เป็นสาเหตุ อาการทางกล้ามเนื้อที่รุนแรงหรือ rhabdomyolysis ที่มีสาเหตุจากการได้รับยา statin พบได้น้อย⁵⁴

การศึกษา ODYSSEY ALTERNATIVE และการศึกษา GAUSS (The Goal Achievement after Utilizing an anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects) เป็นการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพของสารยับยั้ง PCSK9 ต่อการลดระดับ LDL ในผู้ป่วยภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงที่เกิดอาการข้างเคียงจากยา statin และไม่สามารถทนยาได้ โดยการศึกษา ODYSSEY ALTERNATIVE เป็นการเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง alirocumab และ ezetimibe ในผู้ป่วยที่มีประวัติอาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อจากการ

ได้รับยา statin อย่างน้อย 2 ชนิดมาก่อน ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับยาหลอกในช่วงก่อนการทดลอง (run-in period) และมีการทดลองให้ statin เข้าเพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา statin จริง ในการศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยจะได้รับ alirocumab 75 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ และปรับขนาดยาเป็น 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ขึ้นกับระดับ LDL ที่ 8 สัปดาห์ หรือได้รับ ezetimibe 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง กลุ่มที่ได้รับ alirocumab สามารถลดระดับ LDL ได้ 30.4% ที่ 24 สัปดาห์เมื่อเทียบกับ ezetimibe โดยมีผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อในกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab กลุ่มควบคุมที่ได้รับ ezetimibe และกลุ่มที่ได้รับ statin เข้าเท่ากับ 15.9% 20.2% และ 22.2% ตามลำดับ⁵⁵

การศึกษา GAUSS เป็นการศึกษาดังกล่าวใน Phase II เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ evolocumab เทียบกับยาหลอกและ ezetimibe ในผู้ป่วยที่มีประวัติไม่สามารถทนต่อยา statin อย่างน้อย 1 ชนิดจากอาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ evolocumab สามารถลดระดับ LDL ได้ 40.8-63.0% ขึ้นกับขนาดยา เปรียบเทียบกับ ezetimibe (14.8%) และพบรายงานการหยุดยาจากอาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อชนิดไม่รุนแรงทั้งสิ้น 5 รายจากผู้เข้าร่วมการศึกษา 160 ราย ประกอบด้วย 2 รายในกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe และ 3 ราย ในกลุ่มที่ได้รับ evolocumab⁵⁶

อีกการศึกษาได้แก่ GAUSS-2 ซึ่งเป็นการศึกษาใน Phase III ในผู้ป่วยจำนวน 307 รายที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงซึ่งไม่สามารถทนต่อยา statin ตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปในขนาดยาที่ให้ผลการรักษา พบว่ากลุ่มที่ได้รับ evolocumab 140 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ มีการลดลงของระดับ LDL cholesterol ที่ 12 สัปดาห์ เท่ากับ 56.1% ส่วนกลุ่มที่ได้รับ evolocumab 420 มิลลิกรัม เดือนละครั้ง ลดระดับ LDL ได้เท่ากับ 52.6% เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับ ezetimibe (18.1% และ 15.1% ตามลำดับ) พบรายงานการหยุดยา

จากอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับ evolocumab 8% และในกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe 13% และพบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องต่อระบบกล้ามเนื้อในกลุ่ม evolocumab 12% และในกลุ่ม ezetimibe 23%⁵⁷ เช่นเดียวกับการศึกษา GAUSS-3 ที่เปรียบเทียบผลของ evolocumab กับ ezetimibe ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนอาการข้างเคียงจากยาในกลุ่ม statin ตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป จำนวน 218 ราย ช่วงแรกของการศึกษาเป็นการศึกษาแบบไขว้กลุ่ม (crossover) ผู้ป่วยจะได้รับ atorvastatin ขนาด 20 มิลลิกรัม หรือยาหลอกเป็นเวลา 10 สัปดาห์ ตามด้วยระยะพัก (washout period) และสลับชนิดของยาที่ได้รับในแต่ละกลุ่มอีก 10 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อเฉพาะช่วงที่ได้รับ statin แต่ไม่เกิดอาการข้างเคียงในช่วงที่ได้รับยาหลอก จะได้เข้าร่วมการศึกษาในระยะถัดมา โดยได้รับ evolocumab หรือ ezetimibe เป็นเวลานาน 24 สัปดาห์ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ evolocumab ระดับ LDL ลดลง 52.8% เทียบกับ 16.7% ในกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe และพบรายงานการหยุดยาจากอาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อ 0.7% ในกลุ่มที่ได้รับ evolocumab และ 6.8% ในกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe⁵⁸

ผู้ป่วย Homozygous familial hypercholesterolemia

ภาวะ FH ชนิด homozygous พบได้น้อยแต่มีอาการแสดงรุนแรงกว่าชนิด heterozygous โดยมีระดับ LDL-C ในเลือดสูงกว่าคนทั่วไป 3-6 เท่า ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษามีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง โรคเส้นหัวใจเอออร์ติกหรือโรคหัวใจโคโรนารีก่อนอายุ 20 ปี ปัจจุบันยังไม่มีข้อกำหนดระดับ LDL-C เป้าหมายที่ชัดเจนในผู้ป่วยกลุ่มนี้เนื่องจากขาดหลักฐานเชิงประจักษ์ การรักษาด้วยยาในกลุ่ม statin มักไม่ได้ผลในผู้ป่วย homozygous FH ซึ่งพบว่ายาสสามารถลดระดับ LDL-C ได้เพียงประมาณ 20% จึงต้องใช้ยาชนิดอื่น เช่น ezetimibe หรือ bile acid sequestrant ควบคู่ไปกับการรักษาด้วย statin อย่างไรก็ตามยาลดไขมันแบบดั้งเดิมมักไม่เพียงพอที่จะลด

ระดับ LDL-C ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้ไปถึงเป้าหมายที่ต้องการได้ ทางเลือกในการรักษาวิธีอื่น ๆ ได้แก่ การทำ lipoprotein apheresis หรือการปลูกถ่ายตับ ซึ่งค่อนข้างมีข้อจำกัด⁵⁹ ดังนั้นการรักษาด้วย monoclonal antibodies จึงน่าจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้

Evolocumab เป็นสารยับยั้ง PCSK9 ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนเป็นยาสำหรับการรักษา homozygous FH ในปัจจุบัน ในการศึกษา TESLA (the Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects with LDL Receptor Abnormalities) part B ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกใน phase III เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ evolocumab ในผู้ป่วย homozygous FH ที่ได้รับยาลดระดับไขมันมาก่อนอย่างน้อย 4 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ evolocumab สามารถลดระดับ LDL ได้ 30.9% ที่ 12 สัปดาห์เมื่อเทียบกับยาหลอก⁶⁰ ในกลุ่มผู้ป่วย homozygous FH ที่มีการกลายพันธุ์ของยีนตัวรับ LDL พบว่าการตอบสนองต่อ evolocumab ขึ้นอยู่กับความสามารถส่วนที่เหลือของตัวรับ LDL ผู้ป่วยรายหนึ่งที่มีการกลายพันธุ์ของยีนชนิด LDL receptor-negative (ตัวรับ LDL ทำงานได้น้อยกว่า 2%) พบว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย evolocumab ขณะที่ผู้ป่วยชนิด LDL receptor-defective (ตัวรับ LDL ทำงานได้ 2% ถึง 25%) ตอบสนองต่อ evolocumab มากกว่า ผลดังกล่าวแตกต่างจากผู้ป่วยในกลุ่ม heterozygous FH ซึ่งชนิดการกลายพันธุ์ของยีนตัวรับ LDL ไม่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วย⁶¹

สรุป

PCSK9 เป็นโปรตีนชนิดหนึ่งซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการทำลายตัวรับ LDL ภายในตับ การกลายพันธุ์ของยีน PCSK9 แบบ gain-of-function เป็นสาเหตุของภาวะ FH ในผู้ป่วยบางกลุ่ม โดยทำให้ตัวรับ LDL บนผิวเซลล์ตับลดจำนวนลง ในทางตรงข้ามการกลายพันธุ์ของยีน PCSK9 แบบ loss-of-function ส่งผลให้ระดับ LDL-C ในเลือดต่ำ

และลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้น PCSK9 จึงเป็นเป้าหมายที่สำคัญในการพัฒนายาเพื่อลดระดับ LDL-C และป้องกันความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต โดยมีการพัฒนาสารเพื่อยับยั้ง PCSK9 ด้วยกลไกต่างๆซึ่งอยู่ในระหว่างการศึกษาทั้งระดับก่อนคลินิกและระดับคลินิก ทั้งนี้สารยับยั้ง PCSK9 ที่ได้รับการพัฒนามากที่สุดในปัจจุบันได้แก่สารในกลุ่ม monoclonal antibodies ที่จำเพาะต่อ PCSK9 ซึ่งพบว่าช่วยลดการทำลายตัวรับ LDL และเพิ่มการขจัด LDL-C ได้ดีในสัตว์ทดลองและมนุษย์ ปัจจุบันยาในกลุ่มนี้ 2 ชนิด คือ evolocumab และ alirocumab ได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นยาสำหรับรักษาภาวะ FH และภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยประเภทต่างๆ โดยผลของยาต่อการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะยาวกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัย

เอกสารอ้างอิง

- Rashid H, Meredith IT, Nasir A. PCSK9 monoclonal antibodies in 2016: Current status and future challenges. *Heart Lung Circ.* 2017;26(8):786-98.
- Page MM, Watts GF. PCSK9 inhibitors – mechanisms of action. *Aust Prescr.* 2016;39(5):164-7.
- Zhang PY. PCSK9 as a therapeutic target for cardiovascular disease. *Exp Ther Med.* 2017;13(3):810-4.
- Melendez QM, Krishnaji ST, Wooten CJ, Lopez D. Hypercholesterolemia: The role of PCSK9. *Arch Biochem Biophys.* 2017;625:39-53.
- Ito MK, Santos RD. PCSK9 inhibition with monoclonal antibodies: Modern management of hypercholesterolemia. *J Clin pharmacol.* 2017;57(1):7-32.
- Costet P, Krempf M and Cariou B. PCSK9 and LDL cholesterol: unravelling the target to design the bullet. *Trends Biochem Sci.* 2008;33(9):426-34.
- Glerup S, Schulz R, Laufs U, Schlüter K-D. Physiological and therapeutic regulation of PCSK9 activity in cardiovascular disease. *Basic Res Cardiol.* 2017;112:32.
- He N-y, Li Q, Wu C-y, Ren Z, Gao Y, Pan L-h, et al. Lowering serum lipids via PCSK9-targeting drugs: Current advances and future perspectives. *Acta Pharmacol Sin.* 2017;38(3):301-11.
- Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World J Cardiol.* 2017;9(2):76-91.
- Visser ME, Witztum JL, Stroes ESG, Kastelein JJP. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidaemia. *Eur Heart J.* 2012;33(12):1451-8.
- Graham MJ, Lemonidis KM, Whipple CP, Subramaniam A, Monia BP, Crooke ST, et al. Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice. *J Lipid Res.* 2007;48(4):763-7.
- Lindholm MW, Elmén J, Fisker N, Hansen HF, Persson R, Møller MR, et al. PCSK9 RNA antisense oligonucleotides induce sustained reduction of LDL cholesterol in nonhuman primates. *Mol Ther.* 2012;20(2):376-81.
- van Poelgeest EP, Hodges MR, Moerland M, Tessier Y, Levin AA, Persson R, et al. Antisense-mediated reduction of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): A first-in-human randomized, placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(6):1350-61.
- Svoboda P. Renaissance of mammalian endogenous RNAi. *FEBS Lett.* 2014;588(15):2550-6.
- Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell.* 2009;136(4):642-55.
- Frank-Kamenetsky M, Grefhorst A, Anderson NN, Racie TS, Bramlage B, Akinc A, et al. Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates. *P Natl Acad Sci.* 2008;105(33):11915-20.
- Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, Liebow A, Bettencourt BR, Sutherland JE. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: A randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet.* 2014;383:60-8.
- Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med.* 2017; 376(1):41-51.

19. 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. *New Eng J Med*. 2017;376(15):1430-40.
20. Singh V, Braddick D, Dhar PK. Exploring the potential of genome editing CRISPR-Cas9 technology. *Gene*. 2017; 599:1-18.
21. Ding Q, Strong A, Patel KM, Ng SL, Gosis BS, Regan SN, et al. Permanent alteration of PCSK9 with *in vivo* CRISPR-Cas9 genome editing. *Circ Res*. 2014;115(5):488-92.
22. Wang X, Raghavan A, Chen T, Qiao L, Zhang Y, Ding Q, et al. CRISPR-Cas9 targeting of PCSK9 in human hepatocytes *in vivo*-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(5):783-6.
23. Cameron J, Ranheim T, Kulseth MA, Leren TP, Berge KE. Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells. *Atherosclerosis*. 2008;201(2):266-73.
24. Dong B, Li H, Singh AB, Cao A, Liu J. Inhibition of PCSK9 transcription by berberine involves down-regulation of hepatic HNF1 α protein expression through the ubiquitin-proteasome degradation pathway. *J Biol Chem*. 2015;290(7):4047-58.
25. Wang X, Liu R, Zhang W, Zhang X, Liao N, Wang Z, et al. Oleanolic acid improves hepatic insulin resistance via antioxidant, hypolipidemic and anti-inflammatory effects. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;376(1-2):70-80.
26. Zhang Y, Eigenbrot C, Zhou L, Shia S, Li W, Quan C, et al. Identification of a small peptide that inhibits PCSK9 protein binding to the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem*. 2014;289(2):942-55.
27. Mitchell T, Chao G, Sitkoff D, Lo F, Monshizadegan H, Meyers D, et al. Pharmacologic profile of the Adnectin BMS-962476, A small protein biologic alternative to PCSK9 antibodies for low-density lipoprotein lowering. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;350(2):412-24.
28. Stein EA, Kasichayanula S, Turner T, Kranz T, Arumugam U, Biernat L, et al. LDL cholesterol reduction with BMS-962476, an adnectin inhibitor of PCSK9: Results of a single ascending dose study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12): A1372.
29. PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION PRALUENT (alirocumab) 2016 [cited 2017 May 22]. Available from: <http://products.sanofi.ca/en/praluent.pdf>.
30. PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION REPATHA (evolocumab) 2016 [cited 2017 May 22]. Available from: <https://www.amgenca/products~mediaae162719487c459391bd1b1584a25ead.pdf>.
31. Ferri N, Corsini A, Sirtori CR, Ruscica M. Bococizumab for the treatment of hypercholesterolaemia. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(2):237-43.
32. Levisetti M, Joh T, Wan H, Liang H, Forgues P, Gumbiner B, et al. A Phase I randomized study of a specifically engineered, pH-sensitive PCSK9 inhibitor RN317 (PF-05335810) in hypercholesterolemic subjects on statin therapy. *Clin Transl Sci*. 2017;10(1):3-11.
33. Markham A. Alirocumab: First Global Approval. *Drugs*. 2015;75(14):1699-705.
34. Manniello M, Pisano M. Alirocumab (Praluent): First in the New Class of PCSK9 Inhibitors. *Pharm Ther*. 2016;41(1):28-53.
35. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Langslet G, Lorenzato C, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous FH not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drug Ther*. 2014;28(3):281-9.
36. Kastelein JJP, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015;36(43):2996-3003.
37. ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab [cited 2017 June 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402>.
38. Cariou B, Leiter LA, Müller-Wieland D, Bigot G, Colhoun HM, Prato SD, et al. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated patients with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: Rationale and design of the ODYSSEY DM-INSULIN trial. *Diabetes Metab*. 2017;43:453-9.
39. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical

- outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–22.
40. Ridker PM, Amarenco P, Brunell R, Glynn RJ, Jukema JW, Kastelein JJ, et al. Evaluating bococizumab, a monoclonal antibodies to PCSK9, on lipid levels and clinical events in broad patient groups with and without prior cardiovascular events: Rationale and Design of the Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of Vascular Events (SPIRE) lipid lowering and SPIRE cardiovascular outcomes trials. *Am Heart J.* 2016;178:135-44.
 41. Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, Duggan W, Wang EQ, Plowchalk D, et al. Results of bococizumab, a monoclonal antibodies against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2015;115(9):1212-21.
 42. Pfizer discontinues global development of bococizumab, its investigational PCSK9 inhibitor. Press release from Pfizer, New York, November 1, 2016 [cited 2017 June 2]. Available from: https://www.pfizer.com/news/press-releasepress-release-detailpfizer_discontinues_global_development_of_bococizumab_its_investigational_pcsk9_inhibitor.
 43. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1527-39.
 44. Vishwanath R, Hemphill LC. Familial hypercholesterolemia and estimation of US patients eligible for low-density lipoprotein apheresis after maximally tolerated lipid-lowering therapy. *J Clin Lipidol.* 2014;8(1):18-28.
 45. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, Smith WB. Effect of a monoclonal antibodies to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2012;366:1108-18.
 46. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Dufour R. Effect of a monoclonal antibodies to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: A phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:29-36.
 47. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Lorenzato C, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dL or higher. *Cardiovasc Drug Ther.* 2016;30(5):473-83.
 48. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibodies to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation.* 2012;126:2408-17.
 49. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9965):331-40.
 50. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J.* 2015;169(6):906-15.e13.
 51. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2015;36(19):1186-94.
 52. Roth EM, Moriarty PM, Bergeron J, Langslet G, Manvelian G, Zhao J, et al. A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I. *Atherosclerosis.* 2016;254:254-62.
 53. Kiyosue A, Honarpour N, Kurtz C, Xue A, Wasserman SM, Hirayama A. A Phase 3 Study of evolocumab (AMG 145) in statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk. *Am J Cardiol.* 2016;117(1):40-7.
 54. Fitchett DH, Hegele RA, Verma S. Statin intolerance. *Circulation.* 2015;131(13):e389-91.

55. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):758-69.
56. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V. Effect of a monoclonal antibodies to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA*. 2012;308(23):2497-506.
57. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF. Anti-PCSK9 antibodies effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541-8.
58. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: The GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(15):1580-90.
59. Ito MK, Watts GF. Challenges in the diagnosis and treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Drugs*. 2015;75(15):1715-24.
60. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9965): 341-50.
61. Santos RD, Watts GF. Familial hypercholesterolaemia: PCSK9 inhibitors are coming. *Lancet*. 2015;385(9965):307-10.