

PCSK9 inhibitors

ภก.พงศธร สุวรรณสภาพ

เภสัชกร ประจำโรงพยาบาลบีเอ็นเอช

บทนำ

โรคไขมันในเลือดสูง หรือ hypercholesterolemia เป็นโรคที่ทำให้ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ซึ่งจะส่งผลให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น ปัจจุบันมียาหลายกลุ่มที่ใช้ลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือดได้ ที่ใช้กันแพร่หลายและเป็นที่ยอมรับกันดีที่สุดคือ statins ซึ่งเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี แต่ statins มีผลข้างเคียงหลายอย่างที่ทำให้ผู้ป่วยหลายรายไม่สามารถทนต่อยานี้ได้ ดังนั้นการพัฒนายาลดคอเลสเตอรอลสำหรับใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงเป็นสิ่งจำเป็นที่สุดอย่างหนึ่งในขณะนี้

ยาลดคอเลสเตอรอลกลุ่มล่าสุด PCSK9 inhibitors อาจเป็นยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยในกลุ่มนี้ โดยข้อมูลจากการทดลองทางคลินิกบ่งชี้ว่า ยากลุ่มใหม่นี้มีประสิทธิภาพในการลดคอเลสเตอรอลได้ดี และมีผลข้างเคียงน้อยมาก แม้จะยังคงขาดข้อมูลด้านผลระยะยาวจากการใช้ยาและยาที่มีอยู่ในท้องตลาดก็มีราคาสูงมาก

ประวัติการค้นพบ PCSK9

Nabil Seidah นักวิจัยจากเมืองมอนทรีออล ประเทศแคนาดา ได้ค้นพบเอนไซม์ตัวใหม่ที่มีชื่อว่า proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 หรือ PCSK9 ในปี 2003 เอนไซม์ที่ค้นพบใหม่นี้พบได้ในอวัยวะหลายส่วนของมนุษย์เช่นตับ ไต และสมอง แต่ในขณะนั้นยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเอนไซม์นี้มีบทบาทอย่างไรต่อร่างกาย⁽¹⁾

ในปีเดียวกัน Marianne Abifadel กำลังศึกษาหัตถพันธุกรรมของผู้ป่วยที่เป็นโรคไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรม (familial hypercholesterolemia) เพื่อหาตำแหน่งในรหัสพันธุกรรมที่ทำให้คนไข้ดังกล่าวมีไขมันในเลือดสูง เธอพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูงมีความผิดปกติของยีน PCSK9 ที่ทำให้ร่างกายสร้างเอนไซม์ดังกล่าวออกมามากกว่าในคนปกติ⁽²⁾

จากการศึกษาเพิ่มเติมพบว่า เอนไซม์ PCSK9 จะไปจับกับตัวรับ LDL-receptor ในตับและเหนี่ยวนำให้เกิดการทำลายตัวรับดังกล่าว ในคนปกติ LDL-receptor จะทำหน้าที่จับ LDL ในกระแสเลือดเพื่อนำไปเปลี่ยนเป็นกรดน้ำดีที่ตับและขจัดออกจากร่างกาย การมีเอนไซม์ PCSK9 มากขึ้นจะทำให้เกิดการทำลาย LDL-receptor มากขึ้น ทำให้ระดับ LDL ในกระแสเลือดสูงขึ้นในที่สุด⁽³⁾

ในทางตรงกันข้าม การที่ร่างกายไม่สร้างเอนไซม์ PCSK9 เลยก็จะทำให้ระดับ LDL ในกระแสเลือดต่ำกว่าคนปกติ โดยจากการศึกษาของ Helen Hobbs กับ Jonathan Cohen จากมหาวิทยาลัย UT Southwestern Medical Center เมืองดัลลาส รัฐเท็กซัส ประเทศสหรัฐอเมริกา พบบุคคลกลุ่มหนึ่งที่มีระดับ LDL ในกระแสเลือดต่ำมาก เมื่อตรวจสอบรหัสพันธุกรรม

ก็พบว่าบุคคลกลุ่มนี้มีความผิดปกติของยีน PCSK9 โดยความผิดปกติดังกล่าวทำให้ร่างกายไม่สร้างเอนไซม์ PCSK9 เลย ทางผู้วิจัยยังตั้งข้อสังเกตด้วยว่า บุคคลเหล่านี้สามารถใช้ชีวิตโดยปราศจากเอนไซม์ดังกล่าวได้โดยไม่พบความผิดปกติใดๆ นอกจากระดับคอเลสเตอรอลที่ต่ำกว่าคนปกติเท่านั้น⁽⁴⁾

PCSK9 inhibitors

จากผลการค้นคว้าในข้างต้นทำให้เป็นที่ประจักษ์ว่า PCSK9 น่าจะเป็นตำแหน่งในการออกฤทธิ์ที่น่าสนใจของยาลดคอเลสเตอรอล โดยปัจจุบันมียาหลายกลุ่มที่กำลังอยู่ในขั้นตอนการวิจัยและค้นคว้า และมียาที่ออกวางจำหน่ายในท้องตลาดแล้วสองตัว คือ alirocumab กับ evolocumab ซึ่งยาทั้งสองเป็นยาในกลุ่มใหม่ที่มีชื่อว่า PCSK9 inhibitors

PCSK9 inhibitors เป็น human monoclonal antibody ที่จะไปจับกับเอนไซม์ PCSK9 โดยตรง ทำให้ระดับของเอนไซม์อิสระในร่างกายลดลงจนเป็นศูนย์ โดยฤทธิ์ดังกล่าวจะคงอยู่ได้ประมาณ 2-3 สัปดาห์หลังจากได้รับยา ยาดังกล่าวมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง โดยในประเทศสหรัฐอเมริกาอนุมัติให้ใช้เป็นยาเสริมร่วมกับการรับประทานยาในกลุ่ม statins เพียงอย่างเดียว ในขณะที่ในยุโรปอนุมัติให้ใช้เป็นยาเดี่ยวในผู้ป่วยที่ทนต่อยาในกลุ่ม statins ไม่ได้ด้วย⁽⁵⁻⁸⁾

ประสิทธิภาพ

ประสิทธิภาพของ alirocumab ได้รับการพิสูจน์ในการทดลองทางคลินิกซึ่งกระทำในผู้ป่วยจำนวน 92 ราย ผู้ป่วยทั้งหมดรับประทานยา atorvastatin 10 mg และมีระดับ LDL-cholesterol ≥ 100 mg/dL โดยในการทดลองดังกล่าวได้แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับ atorvastatin 80 mg วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับ alirocumab 150 mg ทุก 2 สัปดาห์ ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งได้รับ atorvastatin ร่วมกับยาหลอก ทั้งสองกลุ่มได้รับยาเป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ alirocumab มีระดับ LDL-C ที่ลดลงมากกว่า โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ alirocumab ทั้งหมดสามารถลด LDL-C ได้ถึงเป้าหมายคือ ต่ำกว่า 100 mg/dL ในขณะที่ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก มีเพียง 52 เปอร์เซ็นต์ที่สามารถลด LDL-C ได้ถึงเป้าหมาย⁽⁹⁾

ส่วนประสิทธิภาพของ evolocumab ก็ได้รับการพิสูจน์แล้วเช่นกัน จากการทดลองทางคลินิกที่มีชื่อว่า LAPLACE-TIMI57 ซึ่งกระทำในผู้ป่วยจำนวน 631 ราย ผู้ป่วยเหล่านี้รับประทานยา statins และมี LDL-C ≥ 85 mg/dL ถูกแบ่งออกเป็น 8 กลุ่ม โดย 3 กลุ่มแรกได้รับยา evolocumab ในขนาด 70 mg, 105 mg, และ 140 mg ทุก 2 สัปดาห์ อีก 3 กลุ่มได้ evolocumab 280 mg, 350 mg, และ 420 mg ทุก 4 สัปดาห์ ส่วนอีก 2 กลุ่มได้รับยาหลอกทุก 2 และ 4 สัปดาห์ พบว่า evolocumab สามารถลดค่า LDL-C ได้ และผลการลดค่า LDL-C แปรผันตามขนาดยาที่ได้รับ โดย 93.5 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ได้รับ evolocumab 140 mg ทุก 2 สัปดาห์สามารถลด LDL-C ได้ถึงเป้าหมายคือ < 70 mg/dL และ 71.8 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ได้รับ evolocumab 420 mg ทุก 4 สัปดาห์สามารถลด LDL-C ได้ถึงเป้าหมาย⁽¹⁰⁾

การบริหารยาและผลข้างเคียง

Alirocumab บริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังโดยเริ่มจากขนาดยาเริ่มต้น 75 มิลลิกรัมทุก 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้ปรับขนาดยาเพิ่มเป็น 150 มิลลิกรัมทุก 2 สัปดาห์ได้ หากผลการลดไขมันยังไม่เป็นที่น่าพอใจ^(6,11) ส่วน evolocumab ก็บริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังเช่นกัน โดยสามารถเลือกฉีด 140 มิลลิกรัมทุก 2 สัปดาห์ หรือ 420 มิลลิกรัมทุก 1 เดือนก็ได้^(8,12) ยาทั้งสองมีผลข้างเคียงค่อนข้างน้อยและไม่รุนแรง อาการที่พบได้บ่อยที่สุดคือ ระคายเคืองบริเวณที่ฉีด มีรายงานปฏิกิริยาแพ้รุนแรงจากการใช้ยาทั้งสอง แต่พบได้น้อยมาก⁽¹¹⁻¹²⁾

อย่างไรก็ตาม มีเรื่องน่ากังวลว่า PCSK9 inhibitors อาจเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เนื่องจากตัวรับ LDL receptor มีบทบาทเป็นตัวนำเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเข้าสู่ตับ โดยทางทฤษฎี การใช้ยา PCSK9 inhibitors ซึ่งไปลดการทำลายตัวรับ LDL receptor ก็น่าจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีด้วย แต่ข้อมูลที่มีในตอนนี้ยังไม่สามารถสรุปผลได้แน่ชัด⁽¹³⁾

นอกจากนี้ PCSK9 inhibitors จะไปเพิ่มการขับออกของคอเลสเตอรอลผ่านทางกรังน้ำดี การหลั่งของน้ำดีที่เพิ่มขึ้นจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่⁽¹⁴⁾ แต่จากข้อมูลที่มีอยู่ยังไม่พบความเกี่ยวข้องระหว่าง PCSK9 inhibitors กับการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่

ข้อดีของ PCSK9 inhibitors

แม้จะมีข้อมูลด้านความปลอดภัยและความปลอดภัยในระยะสั้นแล้ว แต่ PCSK9 inhibitors ยังขาดข้อมูลในระยะยาวซึ่งยังต้องศึกษาเพิ่มเติมอีกมาก นอกจากนี้ยายังมีราคาค่อนข้างสูง ทำให้คนไข้ส่วนใหญ่ไม่สามารถเข้าถึงยาได้ แม้แต่ในประเทศสหรัฐอเมริกาที่เป็นประเทศที่ประชากรส่วนใหญ่มีฐานะดี ยังมีการวิจัยด้าน cost effectiveness พบว่ายา alirocumab กับ evolocumab เป็นยาที่ไม่มีความคุ้มค่าในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดเพราะยามีราคาสูงมาก โดยถ้าจะให้ยาดังกล่าวจะมีความคุ้มค่าในการรักษา ทางผู้จัดจำหน่ายจะต้องลดราคายาลงมาเหลือเพียงหนึ่งในสามของราคาในปัจจุบัน⁽¹⁵⁾

แนวทางในการพัฒนา

การพัฒนาวยังไม่ได้หยุดอยู่แค่นี้ ยังมียาอีกหลายกลุ่มที่ออกฤทธิ์ที่ PCSK9 ที่ยังอยู่ในขั้นตอนการพัฒนายาอยู่ หนึ่งในนั้นคือยาที่จะไปกีดการแสดงออกของยีน PCSK9⁽¹⁶⁾ และวัคซีน PCSK9 ซึ่งจะช่วยลดความถี่ในการบริหารยาลงได้⁽¹⁷⁾ แต่ที่น่าสนใจที่สุดน่าจะเป็นยาจับประทาน⁽¹⁸⁾ ซึ่งจะเพิ่มความสะดวกและลดภาระค่าใช้จ่ายให้แก่ผู้ป่วยได้มาก

สรุป

ยาลดคอเลสเตอรอลกลุ่มใหม่ PCSK9 inhibitors เป็นยาที่มีประวัติการค้นพบที่น่าสนใจ ด้วยประสิทธิภาพในการลดคอเลสเตอรอลและผลข้างเคียงที่น้อยกว่ายาในกลุ่มอื่น ทำให้ยาในกลุ่มนี้เป็นยาที่น่าจับตามอง แม้ว่ายาจะยังขาดข้อมูลด้านความปลอดภัยในระยะยาวและยังมีราคาที่สูงอยู่มาก แต่หากได้รับการพัฒนาอย่างเหมาะสม ยาดังกล่าวน่าจะสามารถเข้าถึงคนไข้ได้มากขึ้น และเป็นยาที่ช่วยลดความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Seidah, Nabil G., et al. "The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100.3 (2003): 928-933.
2. Abifadel, Marianne, et al. "Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia." *Nature genetics* 34.2 (2003): 154-156.
3. Farnier, Michel. "The Role of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 in Hyperlipidemia." *American Journal of Cardiovascular Drugs* 11.3 (2011): 145-152.
4. Cohen, Jonathan, et al. "Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9." *Nature genetics* 37.2 (2005): 161-165.

5. Markham, Anthony. "Alirocumab: first global approval." *Drugs* 75.14 (2015): 1699-1705.
6. Manniello, Marina, and Michele Pisano. "Alirocumab (Praluent): First in the New Class of PCSK9 Inhibitors." *Pharmacy and Therapeutics* 41.1 (2016): 28.
7. Markham, Anthony. "Evolocumab: first global approval." *Drugs* 75.13 (2015): 1567-1573.
8. Fala, Loretta. "Repatha (Evolocumab): Second PCSK9 Inhibitor Approved by the FDA for Patients with Familial Hypercholesterolemia." *American Health & Drug Benefits* 9.Spec Feature (2016): 136.
9. McKenney, James M., et al. "Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy." *Journal of the American College of Cardiology* 59.25 (2012): 2344-2353.
10. Giugliano, Robert P., et al. "Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study." *The Lancet* 380.9858 (2012): 2007-2017.
11. Farnier, Michel. "An evaluation of alirocumab for the treatment of hypercholesterolemia." *Expert review of cardiovascular therapy* 13.12 (2015): 1307-1323.
12. Keating, Gillian M. "Evolocumab: A Review in Hyperlipidemia." *American Journal of Cardiovascular Drugs* 16.1 (2016): 67-78.
13. Labonté, Patrick, et al. "PCSK9 impedes hepatitis C virus infection in vitro and modulates liver CD81 expression." *Hepatology* 50.1 (2009): 17-24.
14. Reddy, Bandaru S. "Role of bile metabolites in colon carcinogenesis. Animal models." *Cancer* 36.S6 (1975): 2401-2406.
15. Kazi, Dhruv S., et al. "Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease." *Jama* 316.7 (2016): 743-753.
16. Hooper, Amanda J., and John R. Burnett. "Anti-PCSK9 therapies for the treatment of hypercholesterolemia." *Expert opinion on biological therapy* 13.3 (2013): 429-435.
17. Galabova, Gergana, et al. "Peptide-based anti-PCSK9 vaccines-an approach for long-term LDLc management." *PLoS One* 9.12 (2014): e114469.
18. Schroeder, Christina I., et al. "Design and synthesis of truncated EGF-A peptides that restore LDL-R recycling in the presence of PCSK9 in vitro." *Chemistry & biology* 21.2 (2014): 284-294.