



ยายับยั้งโคเลสเตอรอลเอสเทอร์ทรานสเฟอร์โปรตีน (Cholesteryl ester transfer protein inhibitors, CETP inhibitors)

ผศ.พีรวัฒน์ จินาทองไทย

อ.พนัชกร เตชอังกูร

กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

*ติดต่อผู้พิมพ์: ผศ.พีรวัฒน์ จินาทองไทย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

ต.เมืองศรีไค อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190 E-mail: peerawat.j@ubu.ac.th

วัตถุประสงค์

เพื่อให้เภสัชกรทราบเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากลุ่ม CETP inhibitors

บทคัดย่อ

ยาในกลุ่มยับยั้งโคเลสเตอรอลเอสเทอร์ทรานสเฟอร์โปรตีน (Cholesteryl ester transfer protein inhibitors, CETP inhibitors) เป็นยากลุ่มใหม่ที่มีฤทธิ์เพิ่มระดับคอเลสเตอรอลชนิดดี (high-density lipoprotein cholesterol; HDL) และนำมาใช้เพื่อหวังผลในการลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจหลอดเลือดภายหลังการได้รับยาในกลุ่ม statins เพื่อควบคุมระดับคอเลสเตอรอลชนิดไม่ดี (low-density lipoprotein cholesterol; LDL) แล้วแม้ที่ผ่านมามีผลการศึกษายา torcetrapib, dalcetrapib และ evacetrapib จะพบว่าสามารถเพิ่มระดับ HDL ได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่กลับไม่พบประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงของอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากโรคหัวใจหลอดเลือด อย่างไรก็ตามในการศึกษาล่าสุดของยา anacetrapib ได้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยาในการช่วยเพิ่มระดับค่าเฉลี่ยของ HDL cholesterol ลดค่าเฉลี่ย LDL cholesterol และยังสามารถลดความเสี่ยงในการเกิด first major coronary events ได้ ซึ่งแม้ผลจากการศึกษาดังกล่าวจะออกมาในเชิงบวก แต่อย่างไรก็ตามเมื่อเทียบกับผลด้านความปลอดภัยที่พบว่าการได้รับยามีผลเพิ่มระดับความดันโลหิตและอาจมีผลต่อการทำงานของไตที่แย่งได้เมื่อประเมินถึงความคุ้มค่าในเชิงคลินิกแล้วจึงเป็นเหตุผลให้บริษัทขาดสติปัญญาตัดสินใจยุติการสนับสนุนเพื่อขอขึ้นทะเบียนรับรองข้อบ่งใช้ของยา anacetrapib สำหรับการใช้เป็นยารักษาโรคไขมันในเลือดสูงและนำมาซึ่งการสิ้นสุดการพัฒนาในกลุ่มที่ยับยั้ง CETP ในที่สุด

คำสำคัญ: สารยับยั้งโคเลสเตอรอลเอสเทอร์ทรานสเฟอร์โปรตีน

Abstract

Cholesteryl ester transfer protein inhibitors (CETP inhibitors) is a new drug class that can increase (high-density lipoprotein cholesterol (HDL) HDL cholesterol. Its effect is expected to help in reduction of cardiovascular disease when use as an add on statins therapy after a low-density lipoprotein cholesterol (LDL) LDL control. Although the results from clinical study of torcetrapib, dalcetrapib and evacetrapib are proved that these drugs can increase a massive number of HDL



level. The significance reduction in morbidity and mortality from cardiovascular disease have not ever been established. However, the latest clinical study of anacetrapib shows the efficacy of an increase in mean HDL, reduction of mean LDL, and reduction of first major coronary events. Despite these positive outcomes, the drug company of anacetrapib has decided not to apply the submission for regulatory approval of this drug due to the reason on safety profiles (e.g. increase blood pressure and decline of renal function) and net clinical benefit. Finally, this led to the end of CETP inhibitors development.

Keywords: Cholesteryl ester transfer protein inhibitors, CETP inhibitor

บทนำ

โรคหัวใจขาดเลือด (Ischemic Heart Disease; IHD) เป็นสาเหตุการตายที่สำคัญเป็นอันดับสี่ของประเทศไทย¹ รองจากโรคมะเร็ง โรคหลอดเลือดในสมอง และปอดอักเสบ โดยอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากโรคหัวใจขาดเลือดในประเทศไทยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี ข้อมูลจากการสถิติทางสาธารณสุขของประเทศไทยแสดงให้เห็นถึงอัตราการเสียชีวิตจำแนกตามสาเหตุที่สำคัญ ต่อประชากร 100,000 คน ในประเทศไทย พ.ศ. 2555 และ 2559 พบว่า อัตราส่วนการเสียชีวิตจากโรคหัวใจขาดเลือดเพิ่มขึ้น คิดเป็นร้อยละ 38.03¹ โดยภาวะไขมันในเลือดผิดปกติเป็นปัจจัยหนึ่งของการเกิดโรคหัวใจขาดเลือด ซึ่งจะมีผลเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบและผนังหลอดเลือดหนาตัว และจากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันก็สนับสนุนว่าการลดคอเลสเตอรอลชนิดไม่ดี (low-density lipoprotein cholesterol; LDL) และเพิ่มคอเลสเตอรอลชนิดดี (high-density lipoprotein cholesterol; HDL)² จะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจขาดเลือดได้ ดังนั้นการควบคุมระดับไขมันในเลือดให้เป็นปกติจึงเป็นหนทางหนึ่งในการรักษาโรคหัวใจขาดเลือด รวมถึงการป้องกันในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคดังกล่าวได้

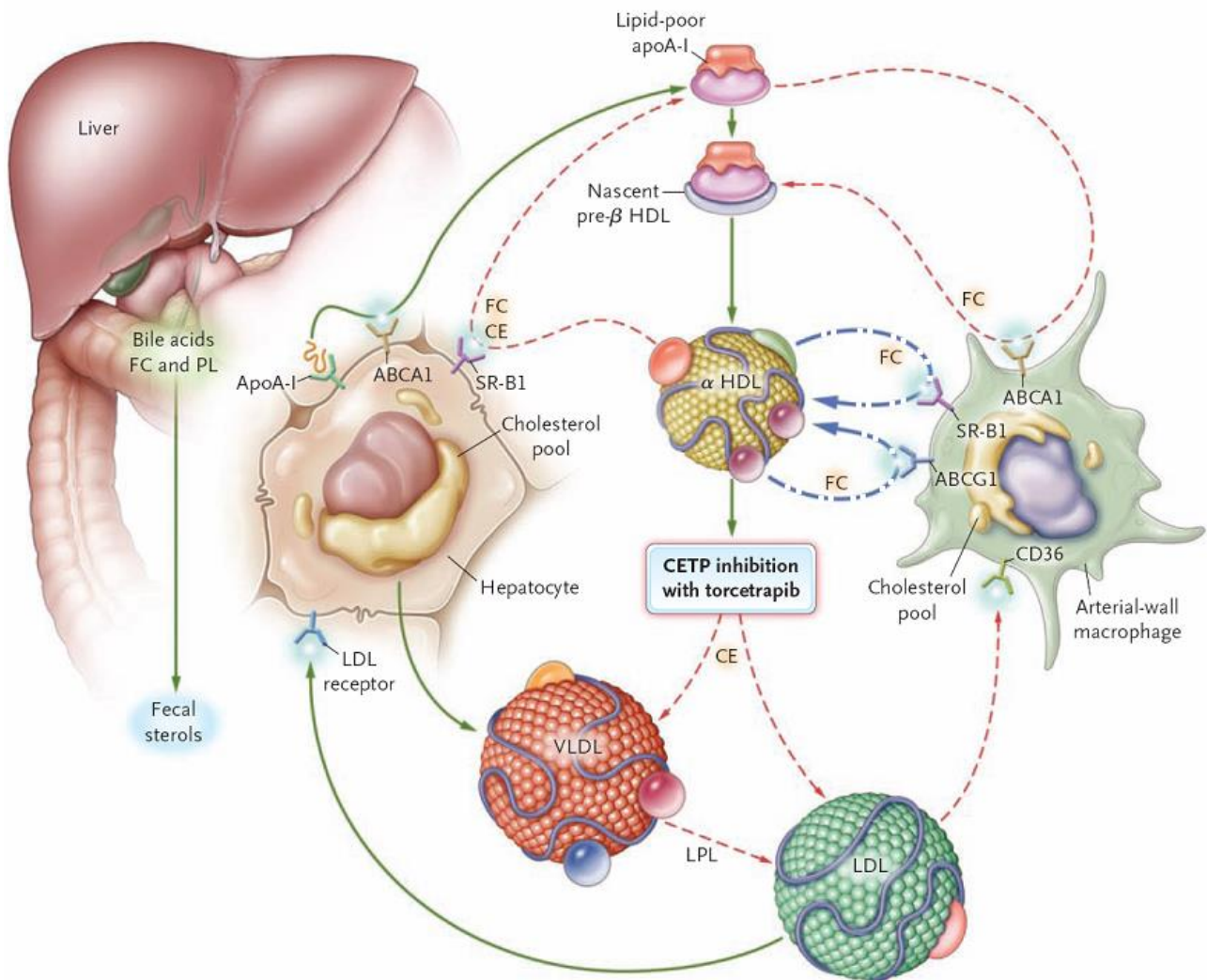
แม้ในปัจจุบันจะมียาที่ช่วยควบคุมระดับไขมันในเลือดหลายกลุ่ม และในแต่ละกลุ่มก็มีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL, triglyceride หรือเพิ่ม HDL ได้มากหรือน้อยตามแต่ละชนิดของกลุ่มยา อย่างไรก็ตามฤทธิ์ในการควบคุมระดับไขมันในเลือดของยาส่วนใหญ่มีผลลดระดับ LDL เป็นหลัก ในขณะที่การเพิ่มระดับ HDL ยังคงมีผลน้อย นอกจากนี้ยาในกลุ่ม niacins ซึ่งสามารถเพิ่มระดับ HDL ได้สูงเมื่อเทียบกับยากลุ่มอื่นที่มีใช้ในปัจจุบัน (เพิ่ม HDL ได้ 20-35%)³ มักมีปัญหาระงอกอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่เกิดขึ้นได้บ่อย ได้แก่ ภาวะพิษต่อตับ หัวใจเต้นผิดจังหวะและความดันโลหิตต่ำ รวมถึงผลการศึกษาในการใช้ยากลุ่ม niacins เพิ่มเติมจากการใช้ยากลุ่ม statins พบว่าประสิทธิภาพในทางคลินิกที่ไม่ชัดเจน⁴ ส่งผลให้การใช้ยาเพื่อเพิ่มระดับ HDL โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีระดับ HDL ต่ำยังมีบทบาทน้อยในทางคลินิก

โดยปกติกระบวนการเมตาบอลิซึมสารอาหารจำพวกไขมันที่ได้จากการรับประทานอาหารและการสังเคราะห์ขึ้นเองที่ตับจะมีการขนส่งเคลื่อนย้ายสารอาหารดังกล่าวในรูปของ cholesterol ที่มี lipoproteins เป็นส่วนประกอบ ซึ่ง cholesterol ส่วนที่เหลือจากเนื้อเยื่อและ macrophage จะถูกนำกลับไปย่อยสลายเพื่อทำลายหรือนำกลับมาใช้ใหม่อีกครั้งที่ตับ (reverse cholesterol transport) ดังในรูปที่ 1 ผ่านกลไกหลัก 2 ช่องทาง^{2,3} ดังนี้

1. **Direct pathway:** lipid-poor apo A-I ที่สังเคราะห์ขึ้นจากตับและ intestinal mucosa จะทำหน้าที่รับเอา cholesterol ส่วนเกินจากเนื้อเยื่อและ macrophages ผ่านทาง ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) receptor จากนั้น lipid-poor apo A-I ที่รับ cholesterol มาแล้วหรือเรียกว่า pre- β HDL จะเปลี่ยนเป็น mature α -HDL เมื่อ cholesterol ใน pre- β HDL ถูก esterified ให้ได้เป็น cholesteryl ester ด้วยเอนไซม์ lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) ทั้งนี้ mature α -HDL ดังกล่าวยังสามารถรับ cholesterol

ส่วนเกินจาก macrophages เพิ่มได้อีกเรื่อย ๆ ผ่านทาง ATP binding cassette transporters G1 and G4 (ABCG1/4) และ scavenger receptor B1 (SR-B1) ซึ่งในท้ายที่สุด mature α -HDL จะนำเอา cholesteryl ester ที่รับมาทั้งหมดส่งถ่ายกลับไปยังตับผ่านทาง SR-B1 ที่ผิวเซลล์ตับ

2. Indirect pathway: นอกจากการส่งถ่าย cholesterol ให้กับตับผ่านทาง SR-B1 ใน direct pathway แล้ว mature α -HDL ยังสามารถแลกเปลี่ยน cholesteryl ester กับ triglyceride ใน VLDL (very low-density lipoproteins cholesterol) และ LDL ผ่านทางโปรตีนที่ชื่อ cholesteryl ester transfer protein (CETP) จากนั้น VLDL และ LDL จะขนถ่าย cholesteryl ester กลับไปยังตับผ่านทาง LDL receptor (LDLR) ได้เช่นกัน โดย triglyceride ใน mature α -HDL ได้รับแลกเปลี่ยนมาจะถูก hydrolyzed ด้วยเอนไซม์ hepatic lipase ให้กลายเป็น free fatty acid (FFA) จากนั้น mature α -HDL จะเปลี่ยนเป็น small-dense HDL และถูกกำจัดทิ้งทางไต

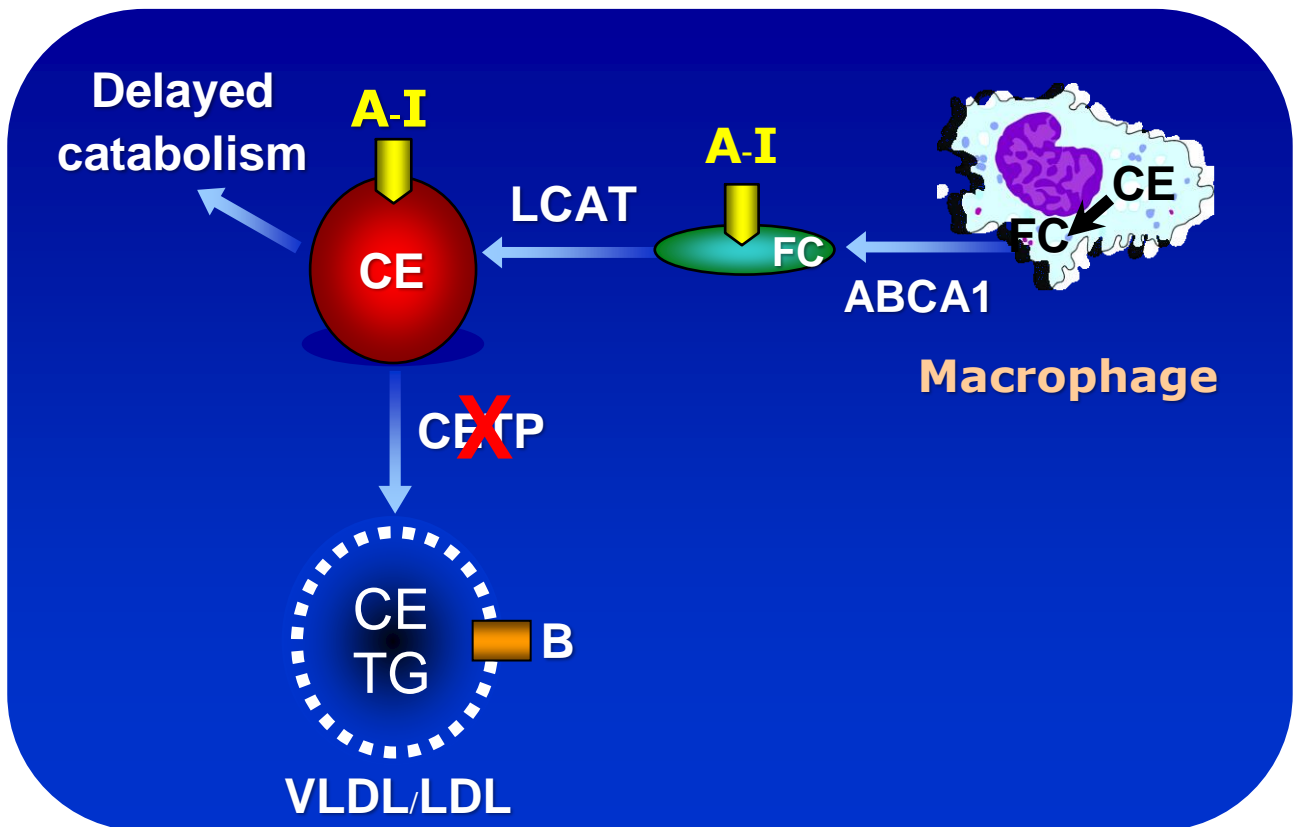


รูปที่ 1 ภาพแสดงการเมตาบอลิซึมของ HDL (FC-free cholesterol, PL-phospholipids, CE-cholesteryl ester และ LPL-lipoprotein lipase)⁵

- - - - - → ผลดีที่จะได้จากการยับยั้งการทำงานของ CETP
- — — — — → pathway ที่ไม่ถูกระทบจากการยับยั้งการทำงานของ CETP
- - - - - → pathway ที่ลดลงจากการยับยั้งการทำงานของ CETP

นอกจากนี้ CETP เองยังสามารถส่งถ่าย triglyceride จาก VLDL ไปให้กับ LDL ได้เช่นกัน จากนั้น triglyceride จะถูกย่อยด้วยเอนไซม์ hepatic lipase ให้ได้เป็น FFA และ LDL จะเปลี่ยนเป็น small-dense LDL ทั้งนี้ small-dense LDL มีคุณสมบัติในการเป็น atherogenic สูงกว่า LDL ปกติมาก อันเนื่องมาจาก small-dense LDL สามารถถูกกระตุ้นให้เกิด oxidative modification ได้ง่าย รวมทั้งด้วยขนาดอนุภาคที่เล็กทำให้ small-dense LDL สามารถแทรกผ่านไปยังผนังของหลอดเลือดแดง (endothelium) ได้ง่ายเช่นกัน นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงลักษณะของ LDL ดังกล่าวยังเป็นผลให้ความสามารถในการจับ (affinity) กับ LDL-receptor ที่เซลล์ตับลดลงอีกด้วย ส่งผลให้กำจัด LDL ออกจากระบบร่างกายได้ยากขึ้น

ภายหลังจากค้นพบการเพิ่มขึ้นของระดับ HDL ในผู้ที่มีภาวะ CETP บกพร่อง⁶ จึงเป็นช่องทางใหม่ในการคิดค้นยาที่ยับยั้งการทำงานของ CETP ที่ส่งผลทางอ้อมให้กระบวนการสลาย (catabolism) ของ mature α -HDL ช้าลง จึงทำให้มีปริมาณของ mature α -HDL ในร่างกายเพิ่มสูงขึ้น (รูปที่ 2) นอกจากนี้การยับยั้ง CETP ยังช่วยลดปริมาณของ small-dense LDL ลงได้อีกด้วย และจากกลไกดังกล่าวนี้จึงมีความคาดหวังว่าจะสามารถช่วยลดการเกิดโรคหัวใจหลอดเลือดลงได้และนำมาซึ่งการพัฒนาในในกลุ่ม CETP inhibitors ในเวลาต่อมา



รูปที่ 2 ภาพแสดง HDL metabolism ในผู้ที่มีการทำงานของ CETP บกพร่อง⁷

อย่างไรก็ตามยา torcetrapib ซึ่งเป็นยาตัวแรกในกลุ่ม CETP inhibitors ที่ได้รับการพัฒนาและศึกษามาอย่างต่อเนื่องจนถึงการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ที่ชื่อ ILLUSTRATE⁵ เพื่อประเมินประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด coronary atherosclerosis ด้วยการให้ร่วมกับกับยา atorvastatin ผลการศึกษาดังกล่าวกลับไม่พบ



ประสิทธิภาพของยาในการชะลอการเกิด atherosclerosis ของหลอดเลือดโคโรนารีได้ นอกจากนี้การศึกษา ILLUMINATE^{8,9} ที่ดำเนินควบคู่กันเพื่อประเมินประสิทธิภาพของยาในการลดอัตราการเกิดโรคหัวใจหลอดเลือด (cardiovascular events) กลับจำเป็นต้องหยุดการศึกษาไปก่อนครบกำหนดการวิจัย เนื่องจากพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา torcetrapib มีอัตราการเสียชีวิต หรือการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือการต้องทำหัตถการสวนหลอดเลือดหัวใจ หรือการเกิดภาวะหัวใจวายเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ด้วยผลดังกล่าวจึงทำให้แนวทางการยับยั้ง CETP เพื่อชะลอการเกิด coronary atherosclerosis เป็นที่ถกเถียงกันอย่างกว้างขวาง โดยมีผู้พยายามอธิบายถึงสาเหตุของผลด้านลบดังกล่าว^{5,10,11} คือ

1) Molecule-specific adverse effects: จากการศึกษา ILLUSTRATE พบว่ายา torcetrapib มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยระดับความดันโลหิต systolic ได้ถึง 4.6 mm Hg ซึ่งผลการเพิ่มขึ้นดังกล่าวสันนิษฐานว่าไม่น่าจะเกิดจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาเนื่องจากไม่พบภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ที่มีภาวะการทำงานของ CETP บกพร่อง นอกจากนี้จากการศึกษาของยาอื่นที่ยับยั้งการทำงานของ CETP ก็ไม่พบการเพิ่มขึ้นของค่าความดันโลหิต จึงอาจเป็นไปได้ว่าการเพิ่มขึ้นของค่าความดันโลหิตอาจเกิดจากโครงสร้างของตัวยาเอง และกลายเป็นปัจจัยที่มีผลทำให้เกิด vascular toxicity จากการกระตุ้นระบบ renin-angiotensin หรือเกิด vascular spasm และบดบังประโยชน์ทางคลินิกที่จะได้รับจากยา ได้

2) Mechanism of action: แม้การยับยั้งการทำงานของ CETP จะช่วยเพิ่มระดับ HDL จากการชะลอการสลาย mature α -HDL ดังกลไกที่กล่าวไปในข้างต้น แต่ในทางกลับกันมีข้อมูลที่พบว่าอัตราการกำจัด sterols จากในพลาสมาและอุจจาระของ HDL ในภาพรวมไม่ได้ลดลงแต่ประการใด^{12,13} นอกจากนี้อาจเป็นไปได้ว่าปริมาณของ HDL ที่เพิ่มขึ้นจากการยับยั้งอาจเป็น HDL ที่ไม่สามารถทำหน้าที่ในกระบวนการ reverse cholesterol transport ได้อย่างเป็นปกติ รวมไปถึง HDL ที่เพิ่มขึ้นอาจมีการเปลี่ยนแปลงคุณลักษณะและก่อให้เกิดคุณสมบัติในด้านลบ เช่น proinflammatory proatherogenic เป็นต้น แทนได้

แม้ผลจากการศึกษาของยา torcetrapib จะไม่เป็นไปตามที่คาดการณ์ แต่ยังไม่มียาในกลุ่มที่ยับยั้งการทำงานของ CETP จะมีผลทำให้ปริมาณของ atherosclerotic plaque เพิ่มขึ้นแต่อย่างใด นอกจากนี้ข้อมูลจากการศึกษา ILLUSTRATE ยังพบว่าปริมาตรรวมของไขมันสะสมในหลอดเลือด (total atheroma volume) และปริมาตรของ plaque ในตำแหน่งของหลอดเลือดหัวใจที่หนาตัวมากที่สุด (volume of plaque in the most diseased coronary-artery segment) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ torcetrapib ควบคู่กับ atorvastatin มีแนวโน้มที่ดีขึ้น ข้อมูลดังกล่าวทำให้ยาในกลุ่มนี้ยังคงเป็นความหวังของการพัฒนาที่ช่วยในการยับยั้งการเกิด atherosclerotic ต่อไป อย่างไรก็ตามการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ของยาในกลุ่มดังกล่าวที่ตีพิมพ์ในภายหลังกลับไม่พบประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจหลอดเลือด โดยในปี ค.ศ. 2012 การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ที่ชื่อ dal-OUTCOMES¹⁴ ได้ศึกษาถึงประสิทธิภาพของการให้ยา dalcetrapib ในการช่วยลดความเสี่ยงจากการเสียชีวิตจากโรคหัวใจโคโรนารีหรือการกลับมาเป็นโรคหัวใจหลอดเลือดซ้ำ (death from coronary heart disease, nonfatal myocardial infarction, ischemic stroke, unstable angina, or cardiac arrest with resuscitation) ในผู้ป่วย 15,871 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม statin เป็นการรักษามาตรฐานแล้ว ซึ่งแม้ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา dalcetrapib จะมีระดับ HDL ที่เพิ่มสูงขึ้นจากเดิมถึงร้อยละ 31-40 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่เพิ่มขึ้นเพียงร้อยละ 4-11 แต่การศึกษาดังกล่าวจำเป็นต้องยุติก่อนกำหนดเนื่องจากแทบไม่เห็นผลการเปลี่ยนแปลงในการช่วยลดความเสี่ยงจากการเสียชีวิตจากโรคหัวใจโคโรนารีหรือการกลับมาเป็นโรคหัวใจหลอดเลือดซ้ำเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (hazard ratio [HR] 1.04; 95% confidence interval [CI], 0.93-1.16; P=0.52) และเช่นเดียวกันกับยา dalcetrapib การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ของยา evacetrapib ที่ชื่อ ACCELERATE ในผู้ป่วยจำนวน



12,092 รายก็ให้ผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน¹⁵ โดยการศึกษาดังกล่าวต้องหยุดการศึกษาก่อนกำหนดอันเนื่องมาจากผลการวิเคราะห์ข้อมูลระหว่างการศึกษา (Interim analysis) ที่บ่งชี้ว่ายาดังกล่าวไม่มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเกิดผลลัพธ์รวมของโรคหัวใจหลอดเลือด (death from cardiovascular causes, myocardial infarction, stroke, coronary revascularization, or hospitalization for unstable angina) เมื่อเทียบกับการให้ยาหลอก (HR 1.01; 95% CI 0.91-1.11; P=0.91)

อย่างไรก็ตาม ยาในกลุ่ม CETP inhibitors ยังคงมีความพยายามในการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง โดยในปลายปี ค.ศ. 2017 การศึกษา REVEAL¹⁶ ได้แสดงให้เห็นถึงการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการให้ยา anacetrapib 100 mg วันละครั้งกับการให้ยาหลอก โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับยาดังกล่าวควบคู่ไปกับการรักษาด้วยยากกลุ่ม statins แบบเข้มข้น intensive statin therapy ในผู้ป่วยกลุ่มโรค atherosclerotic cardiovascular disease จำนวน 30,449 คน โดยที่แรกเริ่มการศึกษาผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ยของระดับ LDL และ HDL อยู่ที่ 61 mg/dL และ 40 mg/dL ตามลำดับ ซึ่งจากผลการรักษาภายหลังการติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ยที่ 4.1 ปีพบว่า ยา anacetrapib สามารถช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด first major coronary events (ผลลัพธ์รวมของอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดโคโรนารี หรือการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือการต้องได้รับการทำหัตถการสวนหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี) ได้ถึงร้อยละ 9 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (rate ratio [RR] 0.91; 95% CI 0.85-0.97; P=0.004) โดยผลดังกล่าวมีแนวโน้มที่จะเกิดได้ตั้งแต่การได้รับยาที่ 1 ปีขึ้นไป นอกจากนี้ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา anacetrapib มีระดับของค่าเฉลี่ย LDL ลดลงจากแรกเริ่มการศึกษาไม่น้อยกว่าร้อยละ 20 ในขณะที่ระดับค่าเฉลี่ย HDL เพิ่มขึ้นได้สูงสุดถึง 2 เท่าจากแรกเริ่มการศึกษา แต่เป็นที่น่าเสียดายที่ผลการศึกษาดังกล่าวไม่พบว่าการได้รับยา anacetrapib สามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.92; 95% CI, 0.80 to 1.06; P=0.25)

สำหรับผลในด้านอาการไม่พึงประสงค์จากยา anacetrapib พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาจะสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของค่าระดับความดันโลหิตทั้ง systolic และ diastolic ที่ 0.7 และ 0.3 mm Hg ตามลำดับ รวมทั้งยังมีระดับการทำงานของไตที่ลดลงเล็กน้อย แต่อย่างไรก็ตามไม่พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา anacetrapib มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวาน (new-onset diabetes mellitus) ต่ำลงคิดเป็นร้อยละ 11 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

สรุป

แม้ผลจากการศึกษาทางคลินิก REVEAL ของยา anacetrapib จะเป็นยาในกลุ่มที่ยับยั้ง CETP เพียงตัวเดียวที่มีการศึกษาครบตามระยะเวลาที่กำหนดและผลลัพธ์จากการศึกษายังออกมาในเชิงบวก แต่ผลดีของยาที่ได้จากการศึกษาดังกล่าวข้างต้นยังคงต้องชั่งน้ำหนักกับความคุ้มค่าของการรักษาในเชิงคลินิกหากนำมาใช้ในทางปฏิบัติจริง ยิ่งไปกว่านั้นยังต้องคำนึงถึงด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาตัวนี้ต่อไปทั้งการเพิ่มขึ้นของระดับความดันโลหิตหรือการทำงานของไตที่แยกลงตลอดจนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงที่อาจเมื่อมีการใช้ยามากขึ้น ด้วยเหตุนี้บริษัท Merck ซึ่งเป็นผู้พัฒนายาดังกล่าวจึงตัดสินใจยุติการสนับสนุนเพื่อขอขึ้นทะเบียนรับรองข้อบ่งใช้ของยา anacetrapib สำหรับการใช้เป็นยารักษาโรคไขมันในเลือดสูง ส่งผลให้เป็นการสิ้นสุดการพัฒนาในกลุ่มที่ยับยั้ง CETP ในที่สุด ทั้งนี้ความพยายามในการพัฒนายาเพื่อช่วยเพิ่มระดับ HDL และนำมาใช้ในการรักษาควบคู่กับยากกลุ่ม statin ยังคงต้องติดตามต่อไปว่าจะมียากกลุ่มใหม่กลุ่มใดที่จะสามารถพิสูจน์ถึงประโยชน์ในการลดอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตได้



เอกสารอ้างอิง

1. กองยุทธศาสตร์และแผนงาน, สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2559 (Public Health Statistics A.D. 2016): กระทรวงสาธารณสุข; 2016 [cited 25 January 2018]. Available from: http://bps.moph.go.th/new_bps/sites/default/files/health_strategy2559.pdf.
2. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
3. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(6):1245-55.
4. Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(3):203-12.
5. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2007;356(13):1304-16.
6. Inazu A, Brown ML, Hesler CB, Agellon LB, Koizumi J, Takata K, et al. Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med*. 1990;323(18):1234-8.
7. Rader DJ. Physiology and Pathophysiology of HDL Metabolism [cited 2007 3 July]. Available from: www.lipidsonline.com.
8. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, et al. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2109-22.
9. In interests of patient safety, Pfizer stops all torcetrapib clinical trials; Company has notified FDA and is in the process of notifying all clinical investigators and other regulatory authorities New York: Pfizer; [cited 2006 4 December]. Available from: <http://www.pfizer.ca/english/newsroom/press%20releases/default.asp?s=1&year=2006&releaseID=214>.
10. Ansell B, Hobbs FD. The potential for CETP inhibition to reduce cardiovascular disease risk. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(12):2467-78.
11. Tall AR. CETP inhibitors to increase HDL cholesterol levels. *N Engl J Med*. 2007;356(13):1364-6.
12. Kee P, Caiazza D, Rye KA, Barrett PH, Morehouse LA, Barter PJ. Effect of inhibiting cholesteryl ester transfer protein on the kinetics of high-density lipoprotein cholesteryl ester transport in plasma: in vivo studies in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(4):884-90.
13. Brousseau ME, Diffenderfer MR, Millar JS, Nartsupha C, Asztalos BF, Welty FK, et al. Effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition on high-density lipoprotein subspecies, apolipoprotein A-I metabolism, and fecal sterol excretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):1057-64.



14. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367(22):2089-99.
15. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1933-42.
16. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(13):1217-27.