

# Update and Review for Hyperlipidemia Management

ภก. กฤติน บัณฑิตานุกูล

## บทนำ

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ มีผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงตีบแข็ง (atherosclerosis) ซึ่งเป็นสาเหตุหลักในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และนำไปสู่ความพิการหรือการเสียชีวิตได้ ดังนั้นการป้องกันการเกิด atherosclerosis จึงมีความสำคัญทั้งแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิ

เนื้อหาในบทความนี้เป็นการเรียบเรียงข้อมูลเกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ ไขมันในเลือดผิดปกติ ด้วยยาเพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งแบบปฐมภูมิ และทุติยภูมิ โดยคำแนะนำที่เขียนต่อไปนี้อ้างอิงตามแนวทางเวชปฏิบัติของการจัดการภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ของสมาคมโรคหัวใจและหลอดเลือด ประเทศสหรัฐอเมริกา (AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA) ซึ่งได้มีการปรับปรุงและเผยแพร่ในปี ค.ศ. ๒๐๑๘ และสมาคมโรคหัวใจของยุโรป (ESC/EAS) ที่เผยแพร่เมื่อ ๓๑ สิงหาคม ค.ศ. ๒๐๑๙ ที่ผ่านมา

## การใช้ยารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดตามแนวทางเวชปฏิบัติของ AHA/ACC ปี ค.ศ. ๒๐๑๘<sup>๑</sup>

ผู้ป่วยที่มีภาวะ clinical arteriosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) ทุกวัย ควรทำการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในการดำเนินชีวิต ร่วมกับได้รับ high-intensity โดยพบว่าจากการศึกษา meta-analysis<sup>๒</sup> ที่ทำการศึกษาเทียบระหว่างการได้รับยาในกลุ่ม statins ชนิด high-intensity กับ moderate-intensity พบว่าผู้ที่ได้รับ high-intensity มีการเกิด major vascular events (coronary death, กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, การทำหัตถการหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary revascularisation) หรือโรคหลอดเลือดสมอง) ลดลงประมาณร้อยละ ๑๕ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการลดระดับ LDL-C ลงได้มากขึ้นจะมีความสัมพันธ์กับการลดการเกิด major vascular events ที่เพิ่มมากขึ้น<sup>๓</sup> หากผู้ป่วยไม่สามารถทนยา high-intensity statins ได้ ให้เริ่มการรักษาด้วยยา moderate-intensity statins โดยเป้าหมายแรกของการรักษา คือ ลดระดับ LDL-C ให้ต่ำลงอย่างน้อยร้อยละ ๕๐ แต่หากระดับ LDL-C ยังมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ ๗๐ mg/dL ขณะที่ได้รับ maximally tolerated statin อาจพิจารณาเพิ่มการรักษาด้วย ezetimibe และ PCSK-๙ inhibitor

## ตารางที่ ๑ แนวทางเวชปฏิบัติของการจัดการภาวะไขมันในเลือดผิดปกติเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดของ AHA/ACC ปี ค.ศ. ๒๐๑๘<sup>๑</sup>

ประเภทของผู้ป่วย	การจัดการภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ และเป้าหมายในการรักษา
การป้องกันแบบทุติยภูมิ (Secondary prevention)	

ประเภทของผู้ป่วย	การจัดการภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ และเป้าหมายในการรักษา
ผู้ป่วยที่มี clinical ASCVD*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ผู้ป่วยที่มีอายุ ≤ ๗๕ ปี <ul style="list-style-type: none"> <li>• ควรเริ่มการรักษาหรือคงการรักษาด้วย high-intensity statins โดยมีเป้าหมายในการลดระดับ LDL-C ≥ ๕๐%</li> <li>• ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามของการใช้ high-intensity statins หรือเกิดอาการข้างเคียงจากยาในกลุ่ม statins ควรเริ่มการรักษาหรือคงการรักษาด้วย moderate-intensity statins โดยมีเป้าหมายในการลดระดับ LDL-C ≥ ๓๐-๔๙%</li> <li>• อาจพิจารณาเพิ่มการรักษาด้วย ezetimibe ในผู้ป่วยที่ได้รับ maximally tolerated statin แล้ว ยังคงมีระดับ LDL-C ≥ ๗๐ mg/dL</li> </ul> </li> <li>• ผู้ป่วยที่มีอายุ &gt; ๗๕ ปี <ul style="list-style-type: none"> <li>• อาจพิจารณาเริ่มการรักษาด้วยยาในกลุ่ม moderate- หรือ high-intensity statins</li> <li>• หากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม statins ชนิด high-intensity อยู่เดิม และสามารถทนยาได้ อาจพิจารณาคงการรักษาต่อด้วยยา high-intensity statins</li> </ul> </li> </ul>
ผู้ป่วยที่มี clinical ASCVD* ที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิด ASCVD <sup>†</sup> (ตารางที่ ๒)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ควรเริ่มการรักษาด้วยยา high-intensity statins หรือ maximally tolerated statin</li> <li>• อาจพิจารณาเพิ่มการรักษาด้วย ezetimibe ในผู้ป่วยที่ได้รับ maximally tolerated statin แล้ว ยังคงมีระดับ LDL-C ≥ ๗๐ mg/dL</li> <li>• อาจพิจารณาเพิ่มการรักษาด้วยยาในกลุ่ม PCSK๙ inhibitors ในผู้ป่วยที่ได้รับ maximally tolerated statin ร่วมกับ ezetimibe แล้ว ยังคงมีระดับ LDL-C ≥ ๗๐ mg/dL หรือ non-HDL-C ≥ ๑๐๐ mg/dL</li> </ul>
ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด reduced ejection fraction ที่มีโรคหัวใจขาดเลือด (IHD) ร่วมด้วย	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ในผู้ป่วยที่คาดว่ามีความอายุน้อยอย่างน้อย ๓-๕ ปี และยังไม่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม statins ด้วยข้อบ่งชี้ ASCVD <ul style="list-style-type: none"> <li>• อาจพิจารณาเริ่มการรักษาด้วยยา moderate-intensity statins เพื่อลดโอกาสเกิด ASCVD events</li> </ul> </li> </ul>
การป้องกันแบบปฐมภูมิ (Primary prevention)	

ประเภทของผู้ป่วย	การจัดการภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ และเป้าหมายในการรักษา
ผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ ๑๙๐ mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ควรเริ่มการรักษาด้วย high-intensity statins โดยไม่คำนึงถึง ๑๐-year ASCVD risk</li> </ul>
ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีอายุระหว่าง ๔๐-๗๕ ปี	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ควรเริ่มการรักษาด้วย moderate-intensity statins โดยไม่คำนึงถึง ๑๐-year ASCVD risk</li> <li>• หากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิด ASCVD หลายข้อ ควรได้เริ่มการรักษาด้วย high-intensity statins</li> <li>• เป้าหมาย คือ ลดระดับ LDL-C <math>\geq</math> ๕๐%</li> </ul>
สำหรับการป้องกันปฐมภูมิในผู้ที่มีอายุระหว่าง ๔๐-๗๕ ปีที่ไม่เป็นโรคเบาหวานและมีระดับ LDL-C ๗๐-๑๘๙ mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ควรได้รับการประเมิน ๑๐-year ASCVD risk โดยอาศัยเชื้อชาติ และเพศในการประเมินความเสี่ยง ซึ่งสามารถจัดแบ่งได้เป็น ๔ กลุ่มตามระดับความเสี่ยงของการเกิด ASCVD ดังนี้ <ol style="list-style-type: none"> <li>๑. ความเสี่ยงต่ำ (&lt;๕%)</li> <li>๒. ความเสี่ยง borderline (๕-๗.๕%)</li> <li>๓. ความเสี่ยงปานกลาง (<math>\geq</math>๗.๕-๑๙.๙%)</li> <li>๔. ความเสี่ยงสูง (<math>\geq</math>๒๐%)</li> </ol> </li> <li>• ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงของการเกิด ASCVD <ul style="list-style-type: none"> <li>• ระดับ LDL-C ควรลดลง <math>\geq</math> ๕๐%</li> </ul> </li> <li>• ผู้ที่มีความเสี่ยงปานกลางของการเกิด ASCVD <ul style="list-style-type: none"> <li>• การใช้ statins มีผลลดความเสี่ยงของการเกิด ASCVD ได้ หากประเมิน risk-enhancing factor แล้วพบว่าควรได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม statins ควรเริ่มการรักษาด้วย moderate-intensity statins</li> <li>• ระดับ LDL-C ควรลดลง <math>\geq</math> ๓๐%</li> <li>• ในผู้ที่มีความเสี่ยงปานกลางที่ได้รับประโยชน์จากการลดระดับ LDL-C อย่างเข้มงวด และได้รับการแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม statins ชนิด high-intensity แต่ไม่สามารถทนยาได้ อาจพิจารณาเพิ่มการรักษาด้วยยาในกลุ่ม nonstatins ให้กับผู้ที่ได้รับยาในกลุ่ม statins ชนิด moderate-intensity</li> </ul> </li> <li>• ผู้ที่มีความเสี่ยงปานกลาง หรือ borderline</li> </ul>

ประเภทของผู้ป่วย	การจัดการภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ และเป้าหมายในการรักษา
	<ul style="list-style-type: none"> <li>หากประเมิน risk status แล้วยังไม่แน่ชัด อาจพิจารณาตรวจ CAC score ในการตัดสินใจหยุดยา, เลื่อนการใช้ยา หรือเริ่ม statins</li> </ul>
<p>สำหรับการป้องกันปฐมภูมิในผู้ที่มีอายุระหว่าง ๔๐-๗๕ ปีที่ไม่เป็นโรคเบาหวานและมีระดับ LDL-C ๗๐-๑๘๙ mg/dL (ต่อ)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ผู้ที่มีความเสี่ยงปานกลาง หรือ borderline <ul style="list-style-type: none"> <li>หากใช้ CAC score ในการตัดสินใจเริ่มการรักษา มีเกณฑ์ในการพิจารณา ดังนี้ <ul style="list-style-type: none"> <li>ถ้า CAC score มีค่าเท่ากับศูนย์ ไม่จำเป็นต้องเริ่มการรักษา และประเมินอีกครั้งที่ ๕-๑๐ ปี จนกว่าจะไม่มีปัจจัยเสี่ยง (สูบบุหรี่ เป็นโรคเบาหวาน และมีประวัติในครอบครัวเกิดโรคหัวใจและ หลอดเลือดก่อนวัยอันควร)</li> <li>ถ้า CAC score มีค่าระหว่าง ๑-๙๙ ควรเริ่มการรักษาด้วย statins สำหรับผู้ที่มีอายุ <math>\geq ๕๕</math> ปี</li> <li>ถ้า CAC score มีค่า <math>\geq ๑๐๐</math> หรืออยู่ในตำแหน่งเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ ๗๕ ขึ้นไป ควรเริ่มการรักษาด้วยยาในกลุ่ม statins</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>ผู้ที่มีความเสี่ยง borderline <ul style="list-style-type: none"> <li>เมื่อประเมิน risk-enhancing factor แล้วอาจเริ่มการรักษาด้วย moderate-intensity statins</li> </ul> </li> </ul>

\*Clinical ASCVD ประกอบด้วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (ACS) รวมผู้ป่วยที่มีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (MI) ภาวะเจ็บเค้นอกคงที่หรือไม่คงที่ (stable หรือ unstable angina) หรือผู้ป่วยที่ได้รับการเปิดหลอดเลือดแดงโคโรนารีหรือหลอดเลือดแดงอื่นๆ ที่อุดตัน (coronary หรือ arterial revascularization), โรคหลอดเลือดสมอง (stroke), ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (TIA) หรือโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (PAD) รวม aortic aneurysm โดยทั้งหมดเกิดจาก athero-sclerotic

<sup>†</sup>Very high-risk ASCVD ประกอบด้วยผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิด major ASCVD event มากกว่าหรือเท่ากับ ๑ ครั้ง ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงสูงมากกว่า ๑ ปัจจัย (ตารางที่ ๒)

ACS = acute coronary syndrome, ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease, CAC = coronary artery calcium, HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol, IHD = ischemic heart disease, LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol, MI = myocardial infarction, PAD = peripheral artery disease, TIA = transient ischemic attack

ตารางที่ ๒ กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมากของการเกิด ASCVD event ในอนาคต<sup>๑</sup>

**Major ASCVD Events**

---

ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (ACS) ที่เกิดภายใน ๑๒ เดือนที่ผ่านมา

---

ประวัติกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (MI)

---

ประวัติโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน (ischemic stroke)

---

โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (PAD) ที่มีอาการแสดง (มีประวัติ claudication ร่วมกับมีค่า ABI <๐.๘๕ หรือได้รับการเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน (revascularization) มาก่อน หรือตัดขามาก่อน (amputation))

---

### High-Risk Conditions (ความเสี่ยงสูงมาก)

---

อายุ  $\geq ๖๕$  ปี

---

Heterozygous familial hypercholesterolemia

---

### High-Risk Conditions (ความเสี่ยงสูงมาก) (ต่อ)

---

ประวัติเปิดหลอดเลือดที่อุดตันด้วย coronary artery bypass surgery หรือ percutaneous coronary intervention นอกเหนือจากข้อบ่งชี้ของ major ASCVD event

---

โรคเบาหวาน

---

โรคความดันโลหิตสูง

---

โรคไตเรื้อรัง (eGFR ๑๕-๕๙ mL/min/๑.๗๓ m<sup>๒</sup>)

---

ยังคงสูบบุหรี่อยู่ในปัจจุบัน

---

ระดับ LDL สูงอย่างต่อเนื่อง (LDL-C  $\geq ๑๐๐$  mg/dL ทั้งๆ ที่ได้รับการรักษาด้วย maximally tolerated statin และ ezetimibe

---

ประวัติ congestive HF

---

ABI = ankle-brachial index, ACS = Acute coronary syndrome, ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease, eGFR = estimated glomerular filtration rate, HF = heart failure, LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol, MI = myocardial infarction, PAD = peripheral artery disease

**การใช้ยารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดตามแนวทางเวช-ปฏิบัติของ European Society of Cardiology (ESC) และ European Atherosclerosis Society (EAS) ปี ค.ศ. ๒๐๑๙<sup>๔</sup>**

แนวทางเวชปฏิบัติของ ESC/EAS ที่ปรับปรุงและเผยแพร่ในปี ค.ศ. ๒๐๑๙ แบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น ๔ กลุ่มตามระดับความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยอาศัยเกณฑ์การประเมินของ SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) system ซึ่งใช้ในการประเมินความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต ๑๐ ปีข้างหน้าของประชากรยุโรปเป็นหลัก พิจารณาร่วมกับโรคร่วมของผู้ป่วย (ตารางที่ ๓) สำหรับเป้าหมายในการลดระดับ LDL-C โดยแบ่งตามระดับความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (ตารางที่ ๔) ซึ่ง

ในปี ค.ศ. ๒๐๑๙ นี้จะสนับสนุนการลดระดับ LDL-C ให้มีระดับต่ำที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมากในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

**ตารางที่ ๓** แนวทางเวชปฏิบัติของการจัดการภาวะไขมันในเลือดผิดปกติเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดของ ESC และ EAS ปี ๒๐๑๙<sup>๔</sup>

ประเภทของผู้ป่วย	ปัจจัยเสี่ยงและการประเมินความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต ๑๐ ปี โดยอาศัยเกณฑ์การประเมินของ SCORE system
Very high-risk	<p>ผู้ป่วยที่มีคุณลักษณะดังต่อไปนี้ (อย่างน้อย ๑ ข้อ)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น ASCVD จากอาการทางคลินิกหรือการทำรังสีร่วมรักษา (coronary angiography หรือ CT scan) <ul style="list-style-type: none"> <li>• มีประวัติการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (ACS) (กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (MI) หรือภาวะเจ็บแน่นอกไม่คงที่ (unstable angina))</li> <li>• มีประวัติการเกิดภาวะเจ็บแน่นอกคงที่ (stable angina)</li> <li>• ได้รับการเปิดหลอดเลือดแดงโคโรนารีที่อุดตัน (coronary revascularization)</li> <li>• มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (TIA)</li> <li>• มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (PAD)</li> </ul> </li> <li>• ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มี target organ damage (โปรตีนรั่วในปัสสาวะ, ความผิดปกติของจอประสาทตา หรือความผิดปกติของระบบประสาท) หรือเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ ๑ มาเป็นระยะเวลานาน (มากกว่า ๒๐ ปี)</li> <li>• ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (CKD) ที่มีระดับ eGFR น้อยกว่า ๓๐ ml/min/๑.๗๓ m<sup>๒</sup></li> <li>• ความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต ๑๐ ปีมากกว่าหรือเท่ากับ ๑๐%</li> </ul>

ประเภทของผู้ป่วย	ปัจจัยเสี่ยงและการประเมินความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต ๑๐ ปี โดยอาศัยเกณฑ์การประเมินของ SCORE system
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ผู้ป่วย familial hypercholesterolemia ที่มี ASCVD ร่วมด้วย</li> </ul>
High-risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ผู้ป่วยที่มีระดับคลอเลสเตอรอลมากกว่า ๓๑๐ mg/dl, ระดับ LDL-C มากกว่า ๑๙๐ mg/dL หรือระดับความดันโลหิตมากกว่าหรือเท่ากับ ๑๘๐/๑๑๐ mmHg</li> <li>• ผู้ป่วย familial hypercholesterolemia ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นเพิ่มเติม</li> <li>• ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ไม่มี target organ damage หรือเป็นโรคเบาหวานมาเป็นระยะเวลามากกว่าหรือเท่ากับ ๑๐ ปี</li> <li>• ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (CKD) ที่มีระดับ eGFR อยู่ในช่วง ๓๐-๕๙ ml/min/๑.๗๓ m<sup>๒</sup></li> <li>• ความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต ๑๐ ปีมากกว่าหรือเท่ากับ ๕% แต่น้อยกว่า ๑๐%</li> </ul>
Moderate-risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ผู้ป่วยอายุน้อย (ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ ๑ ที่มีอายุน้อยกว่า ๓๕ ปี หรือผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ ๒ ที่มีอายุน้อยกว่า ๕๐ ปี) ที่เป็นเบาหวานมาน้อยกว่า ๑๐ ปี โดยไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นเพิ่มเติม</li> <li>• ความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต ๑๐ ปีมากกว่าหรือเท่ากับ ๑% แต่น้อยกว่า ๕%</li> </ul>
Low-risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต ๑๐ ปีน้อยกว่า ๑%</li> </ul>

ACS = acute coronary syndrome, ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease, CKD = chronic kidney disease, CT = computed tomography, eGFR = estimated glomerular filtration rate, LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol, MI = myocardial infarction, PAD = peripheral artery disease, TIA = transient ischemic attack

**ตารางที่ ๔** เป้าหมายในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดของ ESC และ EAS ปี ๒๐๑๖<sup>๕</sup> และ ๒๐๑๙<sup>๔</sup>

ประเภทของผู้ป่วย	เป้าหมายในการลดระดับ LDL-C	
	ฉบับปี ค.ศ. ๒๐๑๖	ฉบับปี ค.ศ. ๒๐๑๙
Very high-risk	ระดับ LDL-C < ๗๐ mg/dL หรือลดต่ำลงอย่างน้อยร้อยละ ๕๐ หากผู้ป่วยมีระดับ LDL-C ๗๐-๑๓๕ mg/dL ก่อนได้รับการรักษา	ระดับ LDL-C < ๕๕ mg/dL และลดต่ำลงอย่างน้อยร้อยละ ๕๐ เมื่อเทียบกับก่อนได้รับการรักษา
High-risk	ระดับ LDL-C < ๑๐๐ mg/dL หรือลดลงอย่างน้อยร้อยละ ๕๐ หากผู้ป่วยมีระดับ LDL-C ๑๐๐-๒๐๐ mg/dL ก่อนได้รับการรักษา	ระดับ LDL-C < ๗๐ mg/dL และลดต่ำลงอย่างน้อยร้อยละ ๕๐ เมื่อเทียบกับก่อนได้รับการรักษา
Moderate-risk	ระดับ LDL-C < ๑๑๕ mg/dL	ระดับ LDL-C < ๑๐๐ mg/dL
Low-risk	ระดับ LDL-C < ๑๑๕ mg/dL	ระดับ LDL-C < ๑๑๖ mg/dL

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol

รวมทั้งในแนวทางเวชปฏิบัติของ ESC/EAS ปี ค.ศ. ๒๐๑๙<sup>๔</sup> ได้มีการเพิ่มเติมคำแนะนำในการจัดการกับภาวะไขมันในเลือดผิดปกติที่สำคัญไว้ดังนี้

- สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน หากระดับ LDL-C ยังไม่ได้เป้าหมาย หลังจากที่ได้รับ maximally tolerated statin ร่วมกับ ezetimibe เป็นเวลา ๔-๖ สัปดาห์ ควรพิจารณาเพิ่มการรักษาด้วยยาในกลุ่ม PCSK๙ inhibitors
- ผู้ป่วยที่เกิด ASCVD ซ้ำภายใน ๒ ปี (โดยไม่จำเป็นต้องเป็น event ชนิดเดียวกันกับในครั้งแรก) ขณะที่ได้รับรักษาด้วย maximally tolerated statin อาจพิจารณาปรับเป้าหมายในการลดระดับ LDL-C เป็นต่ำกว่า ๔๐ mg/dL

### ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติกลุ่ม Statins<sup>๑,๔,๖,๗</sup>

ยากลุ่ม Statins เป็นกลุ่มยาที่แนะนำให้ใช้เป็นลำดับแรกของการรักษาภาวะไขมันผิดปกติในผู้ป่วยเกือบทุกราย เนื่องจากหลักฐานวิชาการที่พบว่ายามีผลการเกิด CV events ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ออกฤทธิ์โดยลด



การสังเคราะห์คอเลสเตอรอลที่ตับผ่านกระบวนการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งเป็น rate limiting step ในการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลของร่างกาย ทำให้ที่ผิวตับมีการสร้าง LDL-receptor เพิ่มขึ้น เพื่อนำ LDL-C ในกระแสเลือดมาสลายเพื่อนำคอเลสเตอรอลมาใช้ statins สามารถลดระดับ LDL-C ประมาณร้อยละ ๑๘-๕๕ โดยการลดระดับ LDL-C จะขึ้นกับขนาดยาของ statin แต่ละชนิดตามตารางที่ ๕

Statin มีผลข้างเคียงได้แก่ เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น พิษต่อตับ อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ เอนไซม์ CPK เพิ่มขึ้น และน้ำตาลในเลือดเพิ่มสูงขึ้นได้ ควรระมัดระวังการใช้ยา high intensity statin ในผู้ป่วยโรคตับ, โรคไต, ระดับ alanine aminotransferase (ALT) มากกว่าหรือเท่ากับ ๓ เท่าของ upper limit of normal (ULN), มีโรคประจำตัวหรือรับประทานยาที่ส่งผลต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาในกลุ่ม Statins, อายุมากกว่า ๗๕ ปี, มีประวัติเลือดออกในสมอง

ในกรณีผู้ป่วยตรวจพบระดับ low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) น้อยกว่า ๔๐ mg/dl ๒ ครั้งติดกัน อาจพิจารณาขนาดยาในกลุ่ม Statins และควรมีการติดตาม/ประเมินโรคเบาหวานในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มนี้

Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin และ Simvastatin มีค่าครึ่งชีวิตสั้น จึงควรรับประทานตอนกลางคืน หรือหลังอาหารเย็น เพื่อให้สามารถลดระดับ LDL-C ได้อย่างเต็มที่ ขณะที่ Atorvastatin, Pitavastatin และ Rosuvastatin สามารถรับประทานเวลาใดก็ได้ เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตนาน

ยา Simvastatin ไม่ควรใช้ในขนาดเกิน ๔๐ mg และไม่ควรใช้ยา Simvastatin ร่วมกับยา Itraconazole, Ketoconazole, Posaconazole, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV protease inhibitors, Nefazodone, Gemfibrozil, Cyclosporine, Danazol รวมทั้งไม่ควรใช้ยา Simvastatin เกิน ๑๐ mg ร่วมกับยา Verapamil, Diltiazem และไม่ควรใช้ยา Simvastatin เกิน ๒๐ mg ร่วมกับยา Amiodarone, Amlodipine, Ranolazine สำหรับเภสัชจลนศาสตร์ของยา Simvastatin และยาอื่นๆในกลุ่มนี้แสดงในตารางที่ ๖

**ตารางที่ ๕** การแบ่งชนิดของยาในกลุ่ม statins ตามประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C<sup>๑,๔</sup>

	High-Intensity	Moderate-Intensity	Low-Intensity
ลดระดับ LDL-C (%)	≥๕๐	๓๐-๔๙	<๓๐
Statins	Atorvastatin (๔๐) ๘๐ mg Rosuvastatin ๒๐ (๔๐) mg	Atorvastatin ๑๐ (๒๐) mg Rosuvastatin (๕) ๑๐ mg Simvastatin ๒๐-๔๐ mg Pravastatin ๔๐ (๘๐) mg Lovastatin ๔๐ mg Fluvastatin XL ๘๐ mg	Simvastatin ๑๐ mg Pravastatin ๑๐-๒๐ mg Lovastatin ๒๐ mg Fluvastatin ๒๐-๔๐ mg

	High-Intensity	Moderate-Intensity	Low-Intensity
		Fluvastatin ๔๐ mg รับประทานวันละ ๒ ครั้ง Pitavastatin ๑-๔ mg	

ตารางที่ ๖ เกณฑ์จลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม Statins

	Isoenzyme	Lipophilic	Protein binding (%)	Active metabolites	half-life (hours)
Lovastatin	๓A๔	✓	>๙๕	✓	๓
Simvastatin	๓A๔	✓	๙๕-๙๘	✓	๒
Pravastatin	-	X	~๕๐	X	๑.๘
Fluvastatin	๒C๙	✓	>๙๐	X	๑.๒
Atorvastatin	๓A๔	✓	๙๖	✓	๗-๑๔
Rosuvastatin	๒C๙, ๒C๑๙	X	๘๘	✓	๑๓-๒๐
Pitavastatin	UGT๑A๓, UGT๒B๗	✓	๙๙	X	๑๒

### ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติที่ไม่ใช่ยาในกลุ่ม Statins<sup>๑,๖,๗</sup>

#### ๑. Cholesterol absorption inhibitors (Ezetimibe)

ยาออกฤทธิ์รับกวนการดูดซึมคอเลสเตอรอลจากทางเดินอาหาร บริเวณผนังของลำไส้เล็กผ่านกระบวนการยับยั้ง Niemann-Pick C๑-like protein ๑ (NPC๑L๑) รวมทั้งมีผลทำให้ร่างกายมีการสร้าง LDL-receptor ที่เซลล์ตับเพิ่ม ขึ้นยาในกลุ่มนี้สามารถลดระดับ LDL-C ได้ ๑๕% ถึง ๒๒% เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยวๆ และ ๑๕% ถึง ๒๐% เมื่อใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม Statins ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่เอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้นและอาการปวดกล้ามเนื้อ จากการศึกษา IMPROVE-IT<sup>๘</sup> การให้ยา Ezetimibe ร่วมกับยาในกลุ่ม Statins ในผู้ป่วย Acute Coronary Syndromes สามารถลดระดับ LDL-C ได้สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Statins เพียงอย่างเดียว (LDL-C ๕๓.๗ mg/dl vs. LDL-C ๖๙.๕ mg/dl; P<๐.๐๐๑) และลดการเกิด cardiovascular events เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม

ที่ได้รับยา Statins เพียงอย่างเดียว (HR ๐.๙๓๖; ๙๕% CI ๐.๘๙-๐.๙๙; P=๐.๐๑๖) ดังนั้นแนวทางการรักษาของ ACC/AHA, ESC และแนวทางเวชปฏิบัติของประเทศไทยจึงแนะนำว่า อาจพิจารณาเพิ่มยาในกลุ่มนี้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถบรรลุเป้าหมายในการลดระดับ LDL-C จากการได้รับยาในกลุ่ม Statins ได้

## ๒. PCSK๙ inhibitors (Alirocumab, Evolocumab)

PCSK๙ (proprotein convertase subtilisin/kexin type ๙) เป็นโปรตีนที่จับกับ LDL-receptor และเพิ่มการทำลาย LDL-receptor ซึ่งเป็นตัวรับที่ทำหน้าที่ในการจับกับ LDL-C และนำเข้าไปย่อยทำลายภายในเซลล์ตับ ดังนั้นเมื่อร่างกายมี LDL-receptor ลดลงส่งผลให้ระดับ LDL-C ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ผ่านโดยการยับยั้ง PCSK๙ สามารถลดระดับ LDL-C ได้ ๔๕% ถึง ๖๔% ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่อาการคันบริเวณที่ฉีดยา และอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ (Flu-like symptom)

จากการศึกษา ODYSSEY<sup>๙</sup> พบว่าการให้ยา Alirocumab ร่วมกับยาในกลุ่ม Statins สามารถลดระดับ LDL-C ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา Statins เพียงอย่างเดียว (ระดับ LDL-C ลดลงจากค่าเริ่มแรกก่อนได้รับยา ๖๒%; P<๐.๐๐๑) และจาก post hoc analysis ของการศึกษาดังกล่าว พบว่าการให้ยา Alirocumab สามารถลดการเกิด cardiovascular events เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา Statins เพียงอย่างเดียว (๑.๗% vs. ๓.๓%; HR ๐.๕๒; ๙๕% CI ๐.๓๑ to ๐.๙๐; P=๐.๐๒)

เช่นเดียวกับการศึกษา OSLER<sup>๑๐</sup> ที่พบว่า การให้ยา Evolocumab ร่วมกับยาในกลุ่ม Statins สามารถลดระดับ LDL-C ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา Statins เพียงอย่างเดียว (ระดับ LDL-C ลดลงจากค่าเริ่มแรกก่อนได้รับยา ๖๑%; P<๐.๐๐๑)

การศึกษา FOURIER<sup>๑๑</sup> (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK๙ Inhibition in Subjects with Elevated Risk) ทำการศึกษาในผู้ป่วย ASCVD ที่ได้รับ maximal statin (มีผู้ป่วยประมาณร้อยละ ๕ ได้รับ ezetimibe ร่วมด้วย) และระดับ LDL-C ยังมากกว่าหรือเท่ากับ ๗๐ mg/dL (หรือ non-HDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ ๑๐๐ mg/dL) โดยผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้ได้รับ evolocumab ขนาด ๑๔๐ mg ทุกๆ ๒ สัปดาห์ หรือ ๔๒๐ mg ทุกๆ ๑ เดือน และยาหลอกในรูปแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ติดตามเป็นระยะเวลา ๒.๒ ปี พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ evolocumab มี composite ASCVD (การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด, ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, โรคหลอดเลือดสมอง, การเข้าอนโรพยาบาลด้วยภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ และได้รับการเปิดหลอดเลือดแดงโคโรนารี) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (๙.๘% vs ๑๑.๓%; hazard ratio (HR) ๐.๘๕; ๙๕% confidence interval [CI] ๐.๗๙-๐.๙๒; P<๐.๐๐๑) โดยไม่พบความแตกต่างของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาท ระหว่างผู้ที่ได้รับ evolocumab กับยาหลอก

สำหรับการศึกษา ODYSSEY OUTCOMES<sup>๑๒</sup> (ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับ maximal statin (มีผู้ป่วยร้อยละ ๓ ที่ได้รับ ezetimibe ร่วมด้วย) แล้วระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ ๗๐ mg/dL, non-HDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ ๑๐๐ mg/dL หรือ apolipoprotein B มากกว่าหรือเท่ากับ ๘๐ mg/dL ผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้ได้รับ alirocumab หรือยาหลอกในรูปแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และได้รับการติดตามเป็นระยะเวลา ๒.๘ ปี ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ alirocumab มี composite endpoint (โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease), ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, โรคหลอดเลือดสมองตีบ หรือการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองตีบ หรือการเข้าอนโรพยาบาลด้วยภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (๙.๕% vs ๑๑.๑%; HR ๐.๘๕; ๙๕% CI ๐.๗๘-๐.๙๓; P<๐.๐๐๑)

โดยทั้ง ๒ การศึกษา<sup>๔,๕</sup> พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ evolocumab และ alirocumab มีระดับ LDL-C ลดลงจากก่อนเริ่มการรักษาเท่ากับร้อยละ ๕๙ และ ๕๔ ตามลำดับที่เวลา ๒ ปี โดยในการศึกษาได้แนะนำว่าหากผู้ป่วยมีระดับ LDL-C ต่ำกว่า ๒๕ mg/dL ติดต่อกัน ๒ ครั้ง ในขณะที่ได้รับยาในกลุ่ม PCSK๙ inhibitors ควรพิจารณาลดขนาดหรือหยุดยาที่มีผลลดระดับไขมันในเลือด เนื่องจากความปลอดภัยในระยะยาวของการมีระดับ LDL-C ต่ำยังไม่ทราบแน่ชัด

### ๓. Bile acid sequestrants (cholestyramine, colestipol, colesevelam)

ในร่างกายปกติ น้ำดีจะถูกสังเคราะห์จากคอเลสเตอรอลในตับและหลั่งออกมาในลำไส้เล็ก ยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ในการจับกับน้ำดี ทำให้น้ำดีไม่ถูกดูดซึมกลับเข้าสู่ร่างกาย ร่างกายจึงมีการกระตุ้นให้ตับเก็บคอเลสเตอรอลจากกระแสเลือดมาใช้ในการสร้างน้ำดี โดยการเพิ่มการสร้าง LDL receptor ที่ผิวเซลล์ตับ ส่งผลให้ระดับ LDL-C ลดลง ยาในกลุ่มนี้สามารถลดระดับ LDL-C ได้ ๑๘% ถึง ๒๕% และอาจเพิ่มระดับ triglyceride ในผู้ป่วยบางราย ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ ท้องอืด ท้องผูก ไม่สบายท้องและคลื่นไส้ ยาในกลุ่มนี้ยังพบปฏิกิริยาระหว่างยาได้บ่อยจึงควรรับประทานก่อนยาอื่น ๔ ชั่วโมงหรือหลังยาอื่น ๑ ชั่วโมง แนวทางการรักษาของ ACC/AHA, ESC และแนวทางเวชปฏิบัติของประเทศไทยจึงแนะนำว่า อาจพิจารณาเพิ่มยาในกลุ่มนี้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถบรรลุเป้าหมายในการลดระดับ LDL-C จากการได้รับยาในกลุ่ม Statins ได้

### ๔. Fibrates (Fenofibrate และ Gemfibrozil)

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์กระตุ้น peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ) เพิ่มการสร้าง lipoprotein lipase จึงเพิ่มกระบวนการสลาย very low-density lipoprotein (VLDL) และขจัดไขมันที่มี triglyceride เป็นองค์ประกอบหลัก ยาในกลุ่มนี้สามารถลดระดับ triglyceride ได้ดี และยังสามารถเพิ่มระดับ high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ได้ปานกลาง ผลข้างเคียงสำคัญได้แก่ความเป็นผดผกิตต่อตับและกล้ามเนื้อ Gemfibrozil มีฤทธิ์ในการยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึมของยาในกลุ่ม Statins ผ่าน glucuronidation pathway จึงควรหลีกเลี่ยงในการใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม Statins

จากการศึกษา ACCORD-Lipid study<sup>๑๘</sup> ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานที่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้จากการใช้ Statins แต่ผู้ป่วยยังคงมีระดับ triglyceride ที่สูง และ HDL ที่ต่ำ ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยา Fenofibrate ร่วมกับยา Simvastatin ไม่สามารถลดการเกิด cardiovascular events เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา Statins เพียงอย่างเดียว (HR ๐.๙๒; ๙๕% CI ๐.๗๙-๑.๐๘; P=๐.๓๒)

### ๕. Niacin (Nicotinic acid)

ยาออกฤทธิ์ผ่านกระบวนการยับยั้ง diacylglycerol acyltransferase-๒ (DGAT-๒) ทำให้ลดการหลังและการสังเคราะห์ very low-density lipoprotein (VLDL) จากตับ นอกจากนี้ยาจะมีฤทธิ์ในการเพิ่มกระบวนการสลายไขมันและ fatty acid mobilization ที่ adipocytes การให้ยาในขนาด ๒ กรัมต่อวันสามารถลดระดับ triglyceride ได้ ๒๐% ถึง ๔๐%, LDL-C ๑๕% ถึง ๑๘% และเพิ่มระดับ high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ๑๕% ถึง ๓๕% ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ อาการร้อนวูบวาบ ผื่น คัน ระดับกรดยูริกและน้ำตาลในเลือดสูง ความผิดปกติต่อตับ

จากการศึกษา AIM-HIGH<sup>๑๙</sup> ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย atherosclerotic cardiovascular disease และมีระดับ LDL-C น้อยกว่า ๗๐ mg/dl จากการได้รับยา Statin แต่ผู้ป่วยยังคงมีระดับ triglyceride ที่สูงและ HDL-C ที่ต่ำ ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยา Niacin ร่วมกับยา Simvastatin ไม่สามารถลดการเกิด cardiovascular events เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา Statins เพียงชนิดเดียว (HR ๑.๐๒; ๙๕% CI ๐.๘๗-๑.๒๑; P=๐.๗๙) เนื่องจาก

ยานี้มีข้อจำกัดด้านผลข้างเคียงและไม่สามารถลด cardiovascular events ได้จึงอาจพิจารณาใช้ในกลุ่มนี้ในกรณีที่มีผู้ป่วยมีระดับ triglyceride สูงมาก

จากการศึกษา AIM-HIGH และ ACCORD-LIPID ที่แสดงให้เห็นว่าการลดระดับ triglyceride และเพิ่มระดับ HDL-C จากการใช้ Fenofibrate และ Niacin ไม่สามารถลด cardiovascular outcome ได้ แนวทางการรักษาของ ESH และ AACE จึงยังคงแนะนำให้ลดระดับ LDL-C เป็นหลัก และเมื่อสามารถทำการควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายแล้ว จึงพิจารณาลดระดับ non-HDL ให้เข้าตามเป้าหมายต่อไป และแนวทางการรักษาของ ACC/AHA, ESC และแนวทางเวชปฏิบัติของประเทศไทย จึงไม่ได้แนะนำยาทั้งสองกลุ่มในเพิ่มเติมจากการใช้ Statins ในผู้ที่ได้รับ Statins แล้วยังไม่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย

#### ๖. Omega-๓ fatty acid (eicosapentaenoic acid (EPA)/docosahexaenoic acid (DHA))

การรับประทาน Omega-๓ fatty acid ขนาด ๒ ถึง ๓ กรัมต่อวันสามารถลดระดับ triglyceride ได้ ๓๐% อย่างไรก็ตามการรับประทานยาในขนาดที่สูงอาจส่งผลเพิ่มระดับ LDL-C ได้ ยาในกลุ่มนี้อาจพิจารณาใช้ในกรณีที่มีผู้ป่วยมีระดับ triglyceride สูงมากและไม่สามารถรับประทานยาในกลุ่ม Fibrates ได้

### เอกสารอ้างอิง

๑. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. ๒๐๑๘ AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. ๒๐๑๙;๗๓:e๒๘๕-e๓๕๐.
๒. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from ๑๗๐,๐๐๐ participants in ๒๖ randomised trials. Lancet. ๒๐๑๐;๓๗๖: ๑๖๗๐-๘๑.
๓. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet. ๒๐๑๖;๓๘๘:๒๕๓๒-๖๑.
๔. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al; ESC Scientific Document Group. ๒๐๑๙ ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J ๒๐๑๙; ๐๐:๑-๗๘.
๕. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. ๒๐๑๖ ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J ๒๐๑๖;๓๗:๒๙๙๙-๓๐๕๘.

6. Writing Committee, Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(9):e28-125.
7. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. AACE/ACE Guidelines for the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract* 2016;22:1-14.
8. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;373:1879-1891.
9. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015; 373:2638-2650.
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015; 373:2641-2652.
11. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1770-1780.
12. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2016 Nov 18;375(22):2097-2107.
13. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 4th, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1701-1713.
14. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:2250-2261.