

ยาลดไขมันในเลือด : ตอนยาลดไตรกลีเซอไรด์

รองศาสตราจารย์ ดร. เกสัชกรหญิง นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์

หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ไตรกลีเซอไรด์เป็นไขมันในเลือดชนิดหนึ่ง ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงอาจเกิดโดยลำพังหรือเกิดร่วมกับ การมีโคเลสเตอรอลสูง ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคที่มีสาเหตุจากหลอดเลือดแดง แข็งได้เช่นเดียวกับการมีโคเลสเตอรอลในเลือดสูง การมีไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากยังอาจทำให้เกิดตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันได้ การเลือกใช้ยาลดไตรกลีเซอไรด์ชนิดใดขึ้นกับว่าภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงเกิดโดยลำพังหรือเกิด ร่วมกับการมีโคเลสเตอรอลสูง และระดับไตรกลีเซอไรด์สูงมากหรือน้อยเพียงใด ยาที่ใช้มากเป็นยาในกลุ่มสแตติน (statins) และกลุ่มไฟเบรต (fibrates) ซึ่งยากกลุ่มสแตตินเป็นยาลดแอลดีแอล-โคเลสเตอรอลที่มีฤทธิ์ลดไตรกลีเซอไรด์ได้ด้วย ในขณะที่ยากกลุ่มไฟเบรตเป็นยาลดไตรกลีเซอไรด์ที่มีฤทธิ์ลดแอลดีแอล-โคเลสเตอรอลได้ด้วย ในบทความนี้ให้ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับไขมันในเลือด ภาวะที่มีไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงและผลเสียต่อร่างกาย ยาต่าง ๆ ที่ใช้ลดไตรกลีเซอไรด์ในเลือด การออกฤทธิ์ของยาเหล่านั้นและผลไม่พึงประสงค์ พร้อมทั้งข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาลดไตรกลีเซอไรด์ในเลือด

ไขมันในเลือด

ไขมันในเลือดมีทั้งกรดไขมัน (fatty acid), ฟอสโฟลิพิด (phospholipid), ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) และโคเลสเตอรอล (cholesterol) ไขมันเหล่านี้ล้วนมีบทบาทสำคัญในร่างกายจึงต้องมีในปริมาณที่เพียงพอ ไขมันในเลือดอาจอยู่ในรูปอิสระหรืออยู่เป็นอนุภาคไลโปโปรตีน (lipoprotein) ร่วมกับสารอื่น การอยู่ในรูปไลโปโปรตีนช่วยให้ไขมันซึ่งไม่ละลายน้ำสามารถเคลื่อนที่ไปในกระแสเลือดได้ โปรตีนที่อยู่ในอนุภาคไลโปโปรตีนเรียกว่าอะโปไลโปโปรตีน (apolipoprotein) ซึ่งอะโปไลโปโปรตีนและฟอสโฟลิพิด (โครงสร้างของฟอสโฟลิพิดมีทั้งส่วนที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ) อยู่รอบนอกของอนุภาคไลโปโปรตีน โดยมีโคเลสเตอรอลอิสระซึ่งละลายน้ำได้เล็กน้อยรวมอยู่รอบนอกนี้ด้วย ส่วนแกนของอนุภาคไลโปโปรตีนมีโคเลสเตอรอลในรูปเอสเทอร์และไตรกลีเซอไรด์ อะโปไลโปโปรตีนแบ่งเป็นหลายชนิด ตัวอย่างเช่น อะโปไลโปโปรตีนเอ-1 หรืออะโปเอ-1 (apolipoprotein A-I หรือ apoA1) เป็นโปรตีนในโครงสร้างของอนุภาคไลโปโปรตีนชนิดเอชดีแอล (มีกล่าวต่อไป), อะโปไลโปโปรตีนบี-100 หรืออะโปบี-100 (apolipoprotein B-100 หรือ apoB100) เป็นโปรตีนในโครงสร้างของอนุภาคไลโปโปรตีนชนิดแอลดีแอลและวีแอลดีแอล (มีกล่าวต่อไป) ไลโปโปรตีนแต่ละชนิดมีส่วนประกอบที่เป็นไขมันและโปรตีนในปริมาณแตกต่างกัน (ดูตารางที่ 1) ทำให้แบ่งไลโปโปรตีนตามความหนาแน่นจากน้อยที่สุด (ในส่วนประกอบมีปริมาณไขมันมากที่สุดและมีโปรตีนน้อยที่สุด) ไปสู่ความหนาแน่นมากที่สุด (ในส่วนประกอบมีปริมาณไขมันน้อยที่สุดและมีโปรตีนมากที่สุด) ออกเป็นดังนี้ (1) ไคโลไมครอน หรือไลโปโปรตีนความหนาแน่นต่ำมากที่สุด หรือยูแอลดีแอล (chylomicron หรือ ultra low-

density lipoprotein หรือ ULDL) ทำหน้าที่ขนส่งไตรกลีเซอไรด์ที่มาจากอาหาร จากลำไส้เล็กไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ (2) ไลโปโปรตีนความหนาแน่นต่ำมาก หรือวีแอลดีแอล (very low density lipoprotein หรือ VLDL) สร้างจากตับ และมีไตรกลีเซอไรด์ปริมาณมากเช่นกัน (3) ไลโปโปรตีนความหนาแน่นปานกลาง หรือไอดีแอล (intermediate density lipoprotein หรือ IDL) ซึ่งเกิดจากวีแอลดีแอลที่สูญเสียไตรกลีเซอไรด์ พบในเลือดช่วงเวลาสั้น (4) ไลโปโปรตีนความหนาแน่นต่ำหรือแอลดีแอล (low density lipoprotein หรือ LDL) ซึ่งเกิดจากวีแอลดีแอลที่สูญเสียไตรกลีเซอไรด์เช่นกัน และ (5) ไลโปโปรตีนความหนาแน่นสูง หรือเอชดีแอล (high density lipoprotein หรือ HDL) ซึ่งสร้างที่ตับ (เป็นส่วนใหญ่) และลำไส้เล็ก

ตารางที่ 1 ปริมาณไตรกลีเซอไรด์ โคเลสเตอรอล ฟอสโฟลิพิด และโปรตีน ในไลโปโปรตีนชนิดต่าง ๆ

ชนิดของไลโปโปรตีน	ไตรกลีเซอไรด์ (%)	โคเลสเตอรอล เอสเทอร์ (%)	โคเลสเตอรอล (%)	ฟอสโฟลิพิด (%)	โปรตีน (%)
ไคโลไมครอน (chylomicron; ultra low-density lipoprotein; ULDL)	83-90	3	2	5-8	2
วีแอลดีแอล (very low density lipoprotein; VLDL)	50-70	10-18	7	10-20	7-10
ไอดีแอล (intermediate density lipoprotein; IDL)	31	23	7	22	15
แอลดีแอล (low density lipoprotein; LDL)	10-12	42-50	8-11	15-29	20-25
เอชดีแอล (high density lipoprotein; HDL)	5-8	16-40	4-7	22-46	40-50

หมายเหตุ ปริมาณคิดโดยน้ำหนักเทียบกับน้ำหนักอนุภาคไลโปโปรตีน เป็นค่าที่ประมาณมาจากหลายแหล่งข้อมูล [ที่มาของข้อมูล: (1) Cox RA, Garcia-Palmieri MR. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK351/>; (2) Thompson TE. <https://www.britannica.com/science/lipid>; (3) Christie WW. https://www.lipidmaps.org/resources/lipidweb/lipidweb_html/lipids/simple/lipoprot/index.htm]

ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงเกิดจากสาเหตุใด?

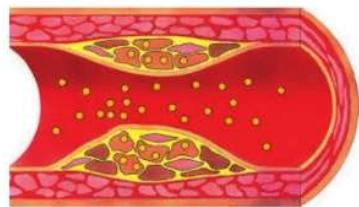
ไตรกลีเซอไรด์พบมากในเนื้อเยื่อไขมัน ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดมาจากอาหาร (รวมอยู่ในไคโลไมครอน) และสร้างขึ้นที่ตับ (รวมอยู่ในไลโปโปรตีนความหนาแน่นต่ำมากหรือวีแอลดีแอล) ทั้งไคโลไมครอน (มีไตรกลีเซอไรด์ 83-90%) และวีแอลดีแอล (มีไตรกลีเซอไรด์ 50-70%) จัดเป็นไลโปโปรตีนชนิดที่มีไตรกลีเซอไรด์มาก (triglyceride-rich lipoproteins) ค่าปกติของไตรกลีเซอไรด์ในเลือดในผู้ใหญ่ควรต่ำกว่า 150 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (การเปลี่ยนเป็นหน่วย มิลลิโมล/ลิตร ให้หารด้วย 88.57) ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงอาจเกิดจากการได้รับมาจากอาหารมากเกินไป หรือตับสร้างไตรกลีเซอไรด์ในรูปวีแอลดีแอลมากเกินไป หรือเกิดจากความผิดปกติในกระบวนการสลายไขมันของเนื้อเยื่อ หรือเกิดจากความผิดปกติในกระบวนการกำจัดไตรกลีเซอไรด์และไลโปโปรตีนชนิดที่มีไตรกลีเซอไรด์มาก ตลอดจนเกิดจากโรคบางอย่าง (เช่น โรคทางพันธุกรรมที่ขาดเอนไซม์ไลโปโปรตีนไลเปส, โรคเบาหวาน, โรคอ้วน, โรคขาดไทรอยด์ฮอร์โมน, โรคภูมิคุ้มกันตนเองบางชนิด) หรือเกิดจากการใช้ยาบางอย่าง (เช่น ยาพวาคอร์ติโคสเตียรอยด์)

เดียรยอต์, ยาขับปัสสาวะ, ยาฮอร์โมนกลุ่มเอสโตรเจน, ยาต้านโรคจิต, ยาขับยั้งตัวรับเบตา, ยาต้านรีโทรไวรัส) หรือ การดื่มแอลกอฮอล์มากเกินไป เอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในการกำจัดไลโปโปรตีนชนิดที่มีไตรกลีเซอไรด์มาก (ทั้ง ไคโลไมครอนและวีแอลดีแอล) คือไลโปโปรตีนไลเปส (lipoprotein lipase) เอนไซม์นี้ยังมีส่วนทำให้ไลโปโปรตีน ทั้งหลายจับกับตัวรับได้ดีจึงช่วยในการนำไลโปโปรตีนเข้าสู่เซลล์ต่าง ๆ ด้วยเหตุนี้ไลโปโปรตีนไลเปสจึงมีบทบาทใน การทำให้ไตรกลีเซอไรด์และแอลดีแอล-โคเลสเตอรอลในเลือดลดลง แต่เอนไซม์นี้ถูกยับยั้งด้วยโปรตีนบางชนิด เช่น อะโปไลโปโปรตีน-ซี 3 (apolipoprotein C-III หรือ apolipoprotein C3 หรือ APOC3), แองจิโอพอยอีติน-ไลค์ โปรตีน 3 (angiopoietin-like protein 3 หรือ ANGPTL3) โปรตีนเหล่านี้ส่วนใหญ่สร้างที่ตับ นอกจากนี้ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์ไลโปโปรตีนไลเปสแล้ว โปรตีนเหล่านี้ยังทำให้ตับสร้างไลโปโปรตีนชนิดที่มีไตรกลีเซอไรด์มากออกสู่กระแส เลือดเพิ่มขึ้น ด้วยเหตุนี้หากโปรตีนเหล่านี้ทำงานมากเกินไปจะส่งผลให้เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงได้ ดังนั้น ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหรือการทำงานของโปรตีนดังกล่าวจึงมีศักยภาพในการรักษาภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ที่มีสาเหตุมาจากการทำงานที่มากเกินไปของโปรตีนเหล่านี้

ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงส่งผลเสียอย่างไร?

ไขมันในเลือดชนิดหลักที่มีการวัดระดับเพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดผลเสียต่อร่างกาย คือ แอลดีแอล-โคเลสเตอรอล (LDL-cholesterol หรือโคเลสเตอรอลที่ติดไปกับไลโปโปรตีนความหนาแน่นต่ำ), เอชดีแอล-โคเลสเตอรอล (HDL-cholesterol หรือโคเลสเตอรอลที่ติดไปกับไลโปโปรตีนความหนาแน่นสูง) และไตรกลีเซอไรด์ เป็นที่ทราบกันว่าการมีแอลดีแอล-โคเลสเตอรอลในเลือดสูงทำให้ไขมันงอกเลือดแดงอักเสบและเกิดการสะสม ของไขมัน (มีทั้งโคเลสเตอรอล โคเลสเตอรอลเอสเทอร์และฟอสโฟลิพิด) ร่วมกับเซลล์เม็ดเลือดขาว แคลเซียมและ เนื้อเยื่อเส้นใย เกิดเป็น “atherosclerotic plaque” (รูปที่ 1) ทำให้ผนังหลอดเลือดแดงอุดตันและเกิดหลอดเลือดแดง แข็ง จนอาจเป็นเหตุให้หลอดเลือดแดงตีบและอุดตันได้ ทำให้เกิดโรคหัวใจ โรคสมองและโรคของอวัยวะส่วนปลายที่มีสาเหตุจากการขาดเลือดไปเลี้ยง ซึ่งการขาดเลือดไปเลี้ยงหัวใจอาจเสี่ยงต่อการเสียชีวิตฉับพลันได้ ความเสี่ยง ดังกล่าวไม่ได้เกิดจากการมีแอลดีแอล-โคเลสเตอรอลในเลือดสูงเท่านั้น ในผู้ที่ควบคุมระดับแอลดีแอล-โคเลสเตอรอล ได้แล้วหากยังมีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงความเสี่ยงดังกล่าวยังคงหลงเหลืออยู่ โดยเฉพาะหากเกิดร่วมกับการมี เอชดีแอล-โคเลสเตอรอลในระดับต่ำ เช่น มีระดับไตรกลีเซอไรด์เกิน 200 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และมีเอชดีแอล-โคเลสเตอรอลน้อยกว่า 40 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (การเปลี่ยนเป็นหน่วย มิลลิโมล/ลิตร ให้หารด้วย 38.67 ไม่ว่า โคเลสเตอรอลในอนุภาคไลโปโปรตีนชนิดใด) ซึ่งค่าไตรกลีเซอไรด์ในเลือดปกติควรต่ำกว่า 150 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, หากมีระดับ 150-199 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ถือว่าอยู่ในเกณฑ์กำลังที่จะสูง (borderline-high triglyceride level), หากมีระดับ 200-499 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ถือว่าอยู่ในเกณฑ์สูง และหากมีระดับตั้งแต่ 500 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ขึ้นไป ถือว่าอยู่ในเกณฑ์สูงมาก (เป็นการแบ่งตาม Adult Treatment Panel III guidelines) การมีระดับไตรกลีเซอไรด์ใน เลือดสูงกว่า 500 มิลลิกรัม/เดซิลิตร นอกจากจะเพิ่มความเสี่ยงมากขึ้นต่อการเกิดโรคที่มีสาเหตุจากหลอดเลือดแดง

แข็งแล้ว ยังอาจทำให้เกิดภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันได้ ซึ่งอาการที่เด่นชัดคือ ปวดท้องรุนแรง คลื่นไส้ อาเจียน ผลเลือดพบค่าเอนไซม์อะไมเลส (amylase) และไลเปส (lipase) ในสูงมาก



รูปที่ 1 การอักเสบของผนังหลอดเลือดแดงร่วมกับการสะสมของไขมัน เซลล์เม็ดเลือดขาว แคลเซียม และเนื้อเยื่อเส้นใย (เกิดเป็น atherosclerotic plaque) ทำให้ผนังหลอดเลือดแดงหนาและหลอดเลือดแดงแข็ง [ที่มา: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559182/>]

ยาลดไตรกลีเซอไรด์ในเลือด

ในการรักษาภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ไม่ว่าจะมิโคเลสเตอรอลสูงร่วมด้วยหรือไม่ก็ตาม ควรเริ่มด้วยวิธีการไม่ใช้ยา โดยเฉพาะการปรับพฤติกรรมด้านการบริโภคอาหาร ควรลดอาหารที่มีปริมาณไขมันมาก อาหารทอด อาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง อาหารหวาน เครื่องดื่มหรือน้ำผลไม้รสหวาน เปลี่ยนการบริโภคอาหารที่มีกรดไขมันอิ่มตัวเป็นอาหารที่มีกรดไขมันไม่อิ่มตัว เพิ่มอาหารที่มีกรดไขมันโอเมกา-3 (เป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัวที่มีพันธะคู่หลายอัน) นอกจากนี้ควรออกกำลังกายสม่ำเสมอ หยุดสูบบุหรี่ ลดการดื่มแอลกอฮอล์ ควรลดน้ำหนักลงให้ได้ 5-10% และผู้ที่เป็โรคเบาหวานควรควบคุมระดับน้ำตาลให้ได้ตามเกณฑ์ หากระดับไตรกลีเซอไรด์ยังลดไม่ได้ตามเป้าหมายจึงใช้ยาร่วมไปกับการรักษาแบบไม่ใช้ยา ยาที่ใช้มีดังกล่าวข้างล่างนี้ (รายละเอียดเกี่ยวกับรูปแบบยา ความแรง วิธีใช้ และผลไม่พึงประสงค์ ดูในตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ยาลดไตรกลีเซอไรด์ในเลือดชนิดรับประทาน รูปแบบยาและความแรง วิธีใช้ และผลไม่พึงประสงค์

ชื่อยา	รูปแบบยาและความแรง	วิธีใช้สำหรับผู้ใหญ่	ผลไม่พึงประสงค์
กลุ่มสแตติน (statins)			
ซิมวาสแตติน (simvastatin)	ยาเม็ด ความแรง 10, 20, 40 และ 80 มิลลิกรัม	10-80 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ง่วงนอนหรือนอนไม่หลับ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง เกิดผลเสียต่อกล้ามเนื้อ (กล้ามเนื้ออ่อนแรง ปวดกล้ามเนื้อ จนถึงกล้ามเนื้อลายสลายแต่พบน้อย) รบกวนการทำงานของตับและไต
พราวาสแตติน (pravastatin)	ยาเม็ด ความแรง 10, 20, 40 และ 80 มิลลิกรัม	10-80 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	
พิทาวาสแตติน (pitavastatin)	ยาเม็ด ความแรง 1, 2 และ 4 มิลลิกรัม	2-4 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	
ฟลูวาสแตติน (fluvastatin)	ยาเม็ด ความแรง 80 มิลลิกรัม ยาแคปซูล ความแรง 20 และ 40 มิลลิกรัม	20-80 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	
โรซิวาสแตติน (rosuvastatin)	ยาเม็ด ความแรง 10, 20 และ 40 มิลลิกรัม	10-40 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	
โลวาสแตติน (lovastatin)	ยาเม็ด (ชนิดปลดปล่อยยาทันที) ความแรง 10, 20 และ 40 มิลลิกรัม ยาเม็ด (ชนิดทยอยปลดปล่อยยา) ความแรง 10, 20, 40 และ 60 มิลลิกรัม	10-80 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ยาขนาดสูงอาจแบ่งให้เป็น 2 ครั้ง	
อะทอร์วาสแตติน (atorvastatin)	ยาเม็ด ความแรง 10, 20, 40 และ 80 มิลลิกรัม	10-80 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	
กลุ่มไฟเบรต (fibrates)			
ฟีนोไฟเบรต (fenofibrate)	ยาเม็ด ความแรง 48, 145 และ 160 มิลลิกรัม ยาแคปซูล ความแรง 100, 160, 200 และ 300 มิลลิกรัม	วันละ 200-400 มิลลิกรัม หากเป็นชนิดดูดซึมดี วันละ 48-160 มิลลิกรัม ขึ้นกับแต่ละผลิตภัณฑ์	รบกวนทางเดินอาหาร (เกิดคลื่นไส้ ท้องปั่นป่วน ท้องเดิน) รบกวนการทำงานของตับ เกิดอาการทางผิวหนัง เกิดผลเสียต่อกล้ามเนื้อ (เช่น ปวดกล้ามเนื้อ โดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับยาในกลุ่มสแตติน)
โคลีนฟีนอไฟเบรต (choline fenofibrate)	ยาแคปซูล ความแรง 45 และ 135 มิลลิกรัม	45-135 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	
เบซาไฟเบรต (bezafibrate)	ยาเม็ด ความแรง 200 มิลลิกรัม ยาเม็ด (ชนิดควบคุมการปลดปล่อยตัวยา) ความแรง 400 มิลลิกรัม	200 มิลลิกรัม วันละ 2 หรือ 3 ครั้ง หากเป็นชนิดควบคุมการปลดปล่อยตัวยา รับประทาน 400 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	
เจมไฟโบรซิล (gemfibrozil)	ยาแคปซูล ความแรง 300 มิลลิกรัม ยาเม็ด ความแรง 600 และ 900 มิลลิกรัม	ขนาดรับประทาน 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ 900 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ตอนเย็น	
กลุ่มไนอะซินและอนุพันธ์			
ไนอะซิน (niacin)	ยาเม็ด (ชนิดปลดปล่อยยาทันที) ความแรง 100, 250 และ 500 มิลลิกรัม ยาเม็ด (ชนิดทยอยปลดปล่อยยา) ความแรง 500, 750 และ 1,000 มิลลิกรัม	วันละ 1-2 กรัม หากเป็นชนิดปลดปล่อยยาทันที ให้แบ่งรับประทานเป็น 3 ครั้ง ส่วนชนิดทยอยปลดปล่อยตัวยารับประทานวันละ 1 ครั้ง	หน้าแดง รู้สึกร้อนวูบวาบ ความดันโลหิตต่ำ ใจสั่น ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ คัน ผื่นขึ้น คลื่นไส้ ตับอักเสบ กล้ามเนื้ออ่อนแรง
อะซิพิม็อกซ์ (acipimox)	ยาแคปซูล 250 มิลลิกรัม	250 มิลลิกรัม วันละ 2 หรือ 3 ครั้ง	
กลุ่มกรดไขมันโอเมกา-3			
ไอโคซาเพนธ์เอทิล (icosapent ethyl)	ยาแคปซูลนิ่ม 500, 900 และ 1,000 มิลลิกรัม ยาซอง (sachet) ขนาด 900 มิลลิกรัม	900 มิลลิกรัม วันละ 2 หรือ 3 ครั้ง ถึง 2,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ผื่นขึ้น คัน โลหิตจาง คลื่นไส้ ไม่สบายท้อง ปวดท้อง แสบอก ท้องเดิน รบกวนการทำงานของตับ เกิดผลเสียต่อกล้ามเนื้อ อาจเสี่ยงต่อเลือดออกง่าย ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation)

หมายเหตุ (1) ยากลุ่มสแตตินเป็นยาลดโคเลสเตอรอลในเลือดที่มีฤทธิ์ลดไตรกลีเซอไรด์ได้ด้วย ใช้กับผู้ที่มีทั้งโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง, (2) ขนาดยาขึ้นกับระดับไขมันในเลือดและกรณียาฟิโนไฟเบรตยังขึ้นกับชนิดของผลิตภัณฑ์ด้วย, (3) ยางานชนิดและบางรูปแบบอาจไม่มีในประเทศไทย, (4) ผลไม่พึงประสงค์ไม่ได้จำกัดแค่ที่ระบุไว้ อาจพบแตกต่างออกไป และ (5) ควรศึกษาวิธีใช้จากเอกสารที่เป็นข้อมูลผลิตภัณฑ์ยาอย่างละเอียด [ที่มาของข้อมูล: (1) MIMS drug information. <https://www.mims.com/thailand/>; (2) RxList — The Internet Drug Index for prescription drug information. <https://www.rxlist.com/script/main/hp.asp>; (3) เอกสารที่เป็นข้อมูลข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา]

1. ยากลุ่มสแตติน (statins) หรือเรียกตามการออกฤทธิ์ว่ายับยั้งเอชเอ็มจี-โคเอ รีดักเทส (HMG-CoA reductase inhibitors หรือ 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitors) ซึ่งเอชเอ็มจี-โคเอ รีดักเทส เป็นเอนไซม์ที่ใช้ในขั้นตอนการสังเคราะห์โคเลสเตอรอล ยากลุ่มนี้นอกจากมีฤทธิ์ลดโคเลสเตอรอลแล้วยังลดไตรกลีเซอไรด์ด้วย ตัวอย่างยา เช่น โลวาสแตติน (lovastatin), ซิมวาสแตติน (simvastatin), พราวาสแตติน (pravastatin), ฟลูวาสแตติน (fluvastatin), อะทอร์วาสแตติน (atorvastatin), โรซิวาสแตติน (rosuvastatin), พิตาวาสแตติน (pitavastatin) มีการศึกษาพบว่ายาซิมวาสแตติน, อะทอร์วาสแตตินและโรซิวาสแตตินในขนาดสูงลดไตรกลีเซอไรด์ในเลือดได้ 40-50% ยาในกลุ่มนี้ใช้เมื่อมีไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงไม่ถึง 500 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ร่วมกับมีแอลดีแอล-โคเลสเตอรอลสูง ไม่เหมาะที่จะใช้หากมีไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงตั้งแต่ 500 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ขึ้นไป และไม่ใช้ในกรณีที่ภาวะที่มีไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงโดยลำพัง ประสิทธิภาพในการลดไตรกลีเซอไรด์ (รวมถึงลดวีแอลดีแอล-โคเลสเตอรอล) จะสัมพันธ์กับฤทธิ์ลดแอลดีแอล-โคเลสเตอรอล กล่าวคือยาที่ลดแอลดีแอล-โคเลสเตอรอลในเลือดได้ดีที่สุดจะลดไตรกลีเซอไรด์และวีแอลดีแอล-โคเลสเตอรอลในเลือดได้มากที่สุดด้วย นอกจากนี้ยังขึ้นกับระดับไตรกลีเซอไรด์เมื่อเริ่มต้น หากมีระดับสูงยาจะให้ผลดี โดยทั่วไปยาที่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้น เช่น ซิมวาสแตติน, พราวาสแตติน, ฟลูวาสแตติน, โลวาสแตติน (ยกเว้นทำเป็นผลิตภัณฑ์ชนิดทยอยปลดปล่อยยาซึ่งออกฤทธิ์ได้นาน) จะแนะนำให้รับประทานในตอนค่ำหรือก่อนนอนจะให้ผลดีในการลดโคเลสเตอรอล (ยานี้ใช้ลดไตรกลีเซอไรด์ในผู้ที่มีโคเลสเตอรอลสูงร่วมด้วย จึงคำนึงถึงประเด็นนี้ด้วย) เนื่องจากการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลเกิดมากตอนกลางคืนในขณะท้องว่าง

2. ยากลุ่มอนุพันธ์กรดไฟบริก (fibric acid derivatives) หรือกลุ่มไฟเบรต (fibrates) ตัวอย่างเช่น ฟิโนไฟเบรต (fenofibrate), เบซาไฟเบรต (bezafibrate), เพมาไฟเบรต (pemafibrate), ซิโปรไฟเบรต (ciprofibrate), เจมไฟโบรซิล (gemfibrozil) ยาที่มีใช้ในแต่ละประเทศมีแตกต่างกัน ยากลุ่มนี้นอกจากมีฤทธิ์ดีในการลดไตรกลีเซอไรด์ในเลือดแล้ว ยังลดแอลดีแอล-โคเลสเตอรอลได้ อีกทั้งยังเพิ่มเอชดีแอล-โคเลสเตอรอลได้เล็กน้อย ยามีประสิทธิภาพสูงในการลดไตรกลีเซอไรด์ซึ่งอาจลดได้ถึง 50% ใช้กับภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดที่เกิดโดยลำพัง (ไม่มีภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง) หรือใช้ร่วมกับใช้ยาในกลุ่มสแตตินในผู้ที่มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงร่วมกับการมีโคเลสเตอรอลสูง ซึ่งยาในกลุ่มสแตตินเพียงอย่างเดียวให้ผลไม่เพียงพอในลดไตรกลีเซอไรด์ให้ถึงระดับที่ต้องการ ฟิโนไฟเบรตถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ไม่ดี การทำตัวยาให้มีอนุภาคขนาดเล็กมาก (micronized particle หรือ nanoparticle) หรือการทำในรูปเกลือโคลีน ได้แก่ โคลีนฟิโนไฟเบรต (choline fenofibrate) จะเพิ่มการดูดซึมยาจากทางเดินอาหาร ฟิโนไฟเบรตชนิดที่ตัวยาถูกดูดซึมได้ดีจะใช้ยาในขนาดต่ำ 40-67 มิลลิกรัม ในขณะที่ขนาดยามาตรฐานคือ 120-200 มิลลิกรัม

3. ไนอะซิน (niacin) และอนุพันธ์ ไนอะซิน (หรือกรดนิโคตินิก หรือวิตามินบี 3) และอนุพันธ์ของไนอะซิน เช่น อะซิพิม็อกซ์ (acipimox) มีฤทธิ์ลดไตรกลีเซอไรด์ในเลือดและเพิ่มเอชดีแอล-โคเลสเตอรอล อีกทั้งยังลดแอลดีแอล-โคเลสเตอรอลได้ด้วย ซึ่งไนอะซินขนาด 1,500 มิลลิกรัมหรือสูงกว่านี้ลดไตรกลีเซอไรด์ได้อย่างน้อย 40% และ

เพิ่มเอชดีแอล-โคเลสเตอรอลได้ไม่น้อยกว่า 40% ยาในกลุ่มนี้มีผลไม่พึงประสงค์ค่อนข้างมาก รวมถึงผลไม่พึงประสงค์ต่อตับและกล้ามเนื้อ โดยเฉพาะการใช้ยาในอะซินในขนาดสูง ยาในกลุ่มนี้จึงใช้เป็นยาทางเลือกเมื่อไม่อาจใช้ยาอื่น

4. ยากลุ่มกรดไขมันโอเมกา-3 (omega-3 fatty acids) กรดไขมันโอเมกา-3 ชนิดที่นำมาใช้ คือ eicosapentaenoic acid ที่มีความบริสุทธิ์สูงมากเมื่อเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนเป็นยา ตัวอย่างยา เช่น ไอโคซาเพนธ์เอทิล (icosapent ethyl มีชื่ออื่น เช่น ethyl eicosapentaenoic acid, E-EPA, ethyl icosapentate) ยานี้เป็นเอทิลเอสเทอร์ของ eicosapentaenoic acid มีฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมลดโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์จากลำไส้และลดการสังเคราะห์ที่ตับ มีผลไม่พึงประสงค์น้อยกว่ายาอื่นที่ใช้ลดไตรกลีเซอไรด์ ใช้เป็นยาเสริมร่วมกับการรักษาแบบไม่ใช้ยา (เช่น การปรับพฤติกรรมด้านการบริโภคอาหาร) เพื่อใช้ลดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดที่สูงมาก (ตั้งแต่ 500 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ขึ้นไป) และใช้เสริมกับยากลุ่มสแตตินในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคจากหลอดเลือดแดงแข็ง ซึ่งใช้ยากลุ่มสแตตินในขนาดสูงแล้วแต่ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดยังมีระดับตั้งแต่ 150 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ขึ้นไป

5. ยาใหม่ ดังได้กล่าวข้างต้นแล้วว่าเอนไซม์ไลโปโปรตีนไลเปสมีบทบาทในการกำจัดไตรกลีเซอไรด์ในเลือด แต่เอนไซม์นี้ถูกยับยั้งด้วยโปรตีนบางชนิด เช่น อะโปไลโปโปรตีน-ซี 3, แองจิโอพอยอิติน-ไลค์โปรตีน 3 ด้วยเหตุนี้ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งโปรตีนเหล่านี้จึงมีศักยภาพในการรักษาภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงที่มีสาเหตุมาจากการทำงานที่มากเกินไปของโปรตีนเหล่านี้ ตัวอย่างยาที่มีฤทธิ์ดังกล่าว เช่น โวลานเซอร์เซน (ออกฤทธิ์เป็น antisense oligonucleotide inhibitor) มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างอะโปไลโปโปรตีน-ซี มีใช้แล้วในบางประเทศเพื่อรักษาภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง, อีวินาคูแมบ (evinacumab) ยานี้เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดี (ชนิด human IgG4 monoclonal antibody) ที่ออกฤทธิ์จับจำเพาะกับแองจิโอพอยอิติน-ไลค์โปรตีน 3 จึงยับยั้งการทำงานของโปรตีนนี้ ยานี้มีใช้แล้วในบางประเทศเพื่อรักษาภาวะโคเลสเตอรอลสูงจากพันธุกรรม (ชนิด homozygous familial hypercholesterolemia) เมื่อใช้ยาลดไขมันแล้วให้ผลการรักษาไม่เพียงพอ แต่ยังอยู่ระหว่างการศึกษาเพื่อใช้รักษาภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง

ยาออกฤทธิ์ลดไตรกลีเซอไรด์ในเลือดได้อย่างไร?

ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงอาจเกิดจากการได้รับทางอาหารมากเกินไปหรือตับสร้างวีแอลดีแอลมากเกินไป หรือเกิดจากความผิดปกติในกระบวนการสลายไขมันของเนื้อเยื่อ หรือเกิดจากความผิดปกติในกระบวนการกำจัดไตรกลีเซอไรด์และไลโปโปรตีนชนิดที่มีไตรกลีเซอไรด์มาก ยาลดไตรกลีเซอไรด์ในเลือดออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับสิ่งที่กล่าวมา ดังนี้

1. ยับยั้งการดูดซึมไตรกลีเซอไรด์จากลำไส้ เช่น ไอโคซาเพนต์เอทิล (ยานี้ลดการดูดซึมโคเลสเตอรอลจากลำไส้ด้วย)
2. ลดการสังเคราะห์ไตรกลีเซอไรด์ที่ตับ ส่งผลให้ตับสร้างวีแอลดีแอลลดลง โดยการออกฤทธิ์ดังนี้
 - ยับยั้งเอนไซม์ diacylglycerol acyltransferase 2 (DGAT2) ซึ่งเอนไซม์นี้ใช้ในกระบวนการสังเคราะห์ไตรกลีเซอไรด์ เช่น ไนอะซิน, ไอโคซาเพนต์เอทิล
 - เพิ่มการใช้กรดไขมัน โดยเพิ่มการเกิดเบตา-ออกซิเดชัน (beta-oxidation) ทำให้มีกรดไขมันที่เข้าสู่ตับเพื่อนำไปสร้างไตรกลีเซอไรด์น้อยลง เช่น ยากลุ่มไฟเบรต, ไอโคซาเพนต์เอทิล
 - ยับยั้งการปล่อยกรดไขมันจากเนื้อเยื่อไขมัน โดยออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไตรกลีเซอไรด์ไลเปส (triglyceride lipase) ทำให้มีกรดไขมันที่เข้าสู่ตับเพื่อนำไปสร้างไตรกลีเซอไรด์น้อยลง เช่น ไนอะซิน, อะซิพิมีน็อกซ์, เจมไฟโบรซิล
3. เพิ่มตัวรับแอลดีแอล (LDL receptor) ที่ตับ ซึ่งแม้ว่าตัวรับชนิดนี้จะช่วยในการกำจัดแอลดีแอล-โคเลสเตอรอลเป็นส่วนใหญ่ แต่ช่วยกำจัดวีแอลดีแอล-โคเลสเตอรอลได้ด้วย เช่น ยากลุ่มสแตติน
4. เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ไลโปโปรตีนไลเปส ซึ่งเอนไซม์นี้มีบทบาทสำคัญในการกำจัดไลโปโปรตีนชนิดที่มีไตรกลีเซอไรด์มาก (ไคโลไมครอนและวีแอลดีแอล) โดยยาออกฤทธิ์ดังนี้
 - เพิ่มการสร้างเอนไซม์ไลโปโปรตีนไลเปส โดยออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับในนิวเคลียสของเซลล์ตับ (ตัวรับชนิด peroxisome proliferator activated receptor-alpha เป็นส่วนใหญ่) เช่น ยากลุ่มไฟเบรต (ไอโคซาเพนต์เอทิล อาจออกฤทธิ์เช่นเดียวกันนี้)
 - ลดการสร้างอะปိုไลโปโปรตีน-ซี 3 ซึ่งโปรตีนนี้มีฤทธิ์ยับยั้งไลโปโปรตีนไลเปส เช่น ยากลุ่มไฟเบรต, ไนอะซิน, โวลานอร์เซน
 - ยับยั้งแองจิโอเทนซิน-ไลโปโปรตีน 3 ซึ่งโปรตีนนี้มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไลโปโปรตีนไลเปส เช่น อีวินาคูแมบ ยานี้ใช้สำหรับรักษาภาวะโคเลสเตอรอลสูงจากพันธุกรรม (ชนิด homozygous familial hypercholesterolemia) แต่ยังอยู่ระหว่างการศึกษานี้เพื่อใช้กับภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงตามที่กล่าวแล้วข้างต้น

ผลไม่พึงประสงค์ของยาลดไตรกลีเซอไรด์ในเลือด

ผลไม่พึงประสงค์ของยาลดไตรกลีเซอไรด์ในเลือดที่อาจพบ เช่น ระบายทางเดินอาหาร (คลื่นไส้ ปวดท้อง ท้องเดิน), เกิดผลเสียต่อกล้ามเนื้อ (ปวดกล้ามเนื้อ อ่อนล้า กล้ามเนื้อสลาย), ผลเสียต่อดับ, การแพ้ยา (รวมถึงส่วนประกอบอื่นในตำรับ) หากเกิดการแพ้ยาชนิดใดจะห้ามใช้ยานั้นอีก ผลไม่พึงประสงค์ของยาแต่ละกลุ่มดูเพิ่มเติมได้ในตารางที่ 2

ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาลดไตรกลีเซอไรด์ในเลือด

มีข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาลดไตรกลีเซอไรด์ในเลือดดังนี้

1. ก่อนเริ่มการรักษาภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงด้วยยา ควรเริ่มด้วยวิธีการไม่ใช้ยา (ดังกล่าวข้างต้น) หากได้ผลไม่เพียงพอจึงใช้ยาร่วมด้วย (ควบคุมไปกับการรักษาโดยไม่ใช้ยา)
2. ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคจากหลอดเลือดแดงแข็ง ควรลดปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ด้วย ให้ความร่วมมือในการรักษาโรคอื่นที่เป็นอยู่ และผู้ที่เป็นโรคเบาหวานควรคุมระดับน้ำตาลให้ได้ เพื่อการได้รับประโยชน์สูงสุดจากยาลดไตรกลีเซอไรด์ในเลือด
3. ผลิตภัณฑ์ฟิโนไฟเบรตที่มีจำหน่าย หากตัวยามีขนาดอนุภาคแตกต่างกัน จะใช้ขนาดยาไม่เท่ากัน จึงไม่อาจใช้ทดแทนกันด้วยขนาดยาที่เท่ากัน
4. เวลาที่เหมาะสมสำหรับการรับประทานยาแต่ละชนิดอาจแตกต่างกัน ยาบางอย่างถูกดูดซึมดีหากรับประทานพร้อมอาหาร เช่น โลวาสแตติน, ฟิโนไฟเบรต ในขณะที่ยาบางอย่างหรือยาบางรูปแบบควรรับประทานขณะท้องว่าง เช่น เจมไฟโบรซิล, โลวาสแตตินชนิดทยอยปลดปล่อยยา หรือยาบางชนิดสามารถรับประทานพร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้ เช่น ฟิโนไฟเบรตที่ตัวยามีอนุภาคขนาดเล็ก, ยาในรูปเกลือโคลีน (โคลีนฟิโนไฟเบรต) นอกจากนี้ยาในกลุ่มสแตตินชนิดที่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้น ควรรับประทานในตอนค่ำหรือก่อนนอนซึ่งจะให้ผลดีในการลดโคเลสเตอรอล (ยาในกลุ่มนี้ใช้ลดไตรกลีเซอไรด์ในผู้ที่มีโคเลสเตอรอลสูงร่วมด้วย)
5. ยากลุ่มสแตติน, ยากลุ่มไฟเบรต และไนอะซิน ล้วนมีผลไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อและตับ โดยเฉพาะหากมีการใช้ยาเป็นเวลานานหรือใช้ยาร่วมกัน จึงควรเข้ารับการตรวจร่างกายตามนัดทุกครั้ง แม้ไม่ใช้การตรวจวัดระดับไขมันในเลือด
6. หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีผลทำให้ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง นอกจากยาที่กล่าวไว้ข้างต้นยังมียาอื่นอีกหลายอย่างที่ทำให้ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงได้ หากมีข้อสงสัยใดเกี่ยวกับยาที่ใช้อยู่สามารถสอบถามข้อมูลจากเภสัชกรได้

เอกสารอ้างอิง

1. Hill MF, Bordoni B. Hyperlipidemia, updated August 11, 2021. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559182/>. Accessed: May 10, 2022.
2. Feingold KR. Introduction to lipids and lipoproteins, updated January 19, 2021. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, *et al.*, editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Accessed: May 10, 2022.
3. Cox RA, García-Palmieri MR. Cholesterol, triglycerides, and associated lipoproteins. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical Methods: The History, Physical, and

- Laboratory Examinations, 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 31.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK351/>. Accessed: May 10, 2022.
4. Thompson TE. Lipid. In: Encyclopedia Britannica, February 21, 2020.
<https://www.britannica.com/science/lipid>. Accessed: May 10, 2022.
 5. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, Ballantyne CM, Birtcher KK, Kris-Etherton PM, *et al.* 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the management of ASCVD risk reduction in patients with persistent hypertriglyceridemia: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78:960-93.
 6. Rosenson RS, Eckel RH. Hypertriglyceridemia in adults: management.
<https://www.uptodate.com/contents/hypertriglyceridemia-in-adults-management>. Accessed: May 10, 2022.
 7. Ruscica M, Ferri N, Santos RD, Sirtori CR, Corsini A. Lipid lowering drugs: present status and future developments. *Curr Atheroscler Rep* 2021. doi: 10.1007/s11883-021-00918-3. Accessed: May 10, 2022.
 8. Akoumianakis I, Zvintzou E, Kypreos K, Filippatos TD. ANGPTL3 and apolipoprotein C-III as novel lipid-lowering targets. *Curr Atheroscler Rep* 2021. doi: 10.1007/s11883-021-00914-7. Accessed: May 10, 2022.
 9. Feingold KR. Triglyceride lowering drugs, updated April 1, 2021. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, *et al.*, editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000–.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425699/>. Accessed: May 10, 2022.
 10. Djadjo S, Bajaj T. Niacin, updated March 28, 2022. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541036/>. Accessed: May 10, 2022.
 11. Borén J, Taskinen MR. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins. *Handb Exp Pharmacol* 2022; 270:133-56.
 12. Sweeney MET, Khardori R. Hypertriglyceridemia, updated Jul 23, 2021.
<https://emedicine.medscape.com/article/126568-overview>. Accessed: May 10, 2022.
 13. Simha V. Management of hypertriglyceridemia. *BMJ* 2020. doi: 10.1136/bmj.m3109. Accessed: May 10, 2022.

14. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J* 2020; 41:99-109c.
15. Xu J, Ashjian E. Treatment of hypertriglyceridemia: a review of therapies in the pipeline. *J Pharm Pract* 2021. doi: 10.1177/08971900211053489. Accessed: May 10, 2022.
16. Wolska A, Yang ZH, Remaley AT. Hypertriglyceridemia: new approaches in management and treatment. *Curr Opin Lipidol* 2020; 31:331-9.
17. Ahmad Z, Pordy R, Rader DJ, Gaudet D, Ali S, Gonzaga-Jauregui C, *et al*. Inhibition of angiopoietin-like protein 3 with evinacumab in subjects with high and severe hypertriglyceridemia. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78:193-5.