



2

ยากุ่มกรดโอบิทิโคลิค ยากุ่มใหม่ในการรักษา โรคตับคั่งไขมันและ primary biliary cirrhosis (Obeticholic acid: an emerging drug for NASH and PBC)

พฤกษา อนันต์ชื่นสุข
สมบัติ ตริประเสริฐสุข

บทนำ

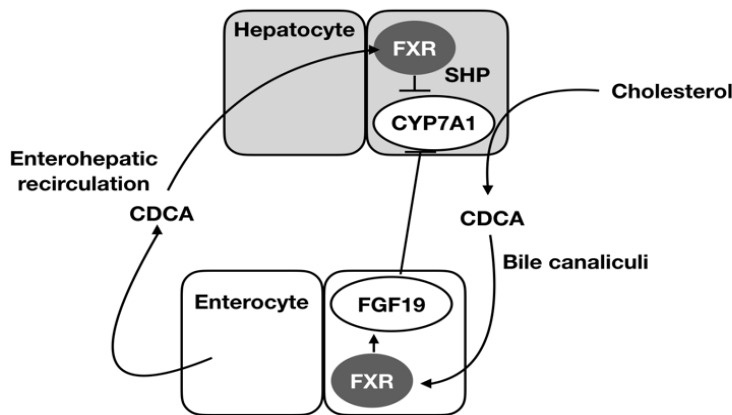
ยากุ่มกรดโอบิทิโคลิค Obeticholic acid; OCA เป็นสารกึ่งสังเคราะห์ของ chenodeoxycholic acid (CDCA) ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 2002 ออกฤทธิ์กระตุ้น Farnesoid X receptor (Farnesoid X receptor; FXR agonist) ซึ่งเกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของกรดน้ำดี การสร้างน้ำตาลและไขมันรวมถึงการเกิดพังผืดและการอักเสบของตับ

ปัจจุบันมีการศึกษาผลของการใช้ Obeticholic acid; OCA ในผู้ป่วย Primary biliary cirrhosis (PBC) และ ภาวะตับคั่งไขมัน (Non-alcoholic steatohepatitis, NASH) ดังจะกล่าวถึงต่อไปในบทความนี้

การทำงานของ Farnesoid X receptors (FXR)

FXR เป็นตัวรับที่อยู่ในนิวเคลียสของเซลล์ตับ (hepatocytes) และเซลล์ของลำไส้ (enterocytes) มีส่วนในการควบคุมเมแทบอลิซึมของกรดน้ำดี โดยเมแทบอลิซึมของกรดน้ำดีเริ่มจากการเปลี่ยน

คอเลสเตอรอลเป็น chenodeoxycholic acid (CDCA) ผ่าน cholesterol 7- α -monooxygenase (CYP7A1) CDCA ซึ่งเป็นกรดน้ำดีหลักในร่างกายนั่งออกจากเซลล์ตับทางท่อน้ำดีขนาดเล็กเข้าสู่เซลล์ลำไส้เล็ก ที่เซลล์ลำไส้เล็ก CDCA จับกับ FXR กระตุ้นการ transcription ของ Fibroblast growth factor 19 (FGF 19) ที่เซลล์ตับ FGF 19 จับกับ Fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4) ส่งสัญญาณผ่าน MAP kinase ยับยั้งการทำงานของ CYP7A1 เพื่อลดการสร้างกรดน้ำดี นอกจากนี้ CDCA ที่กลับสู่เซลล์ตับผ่านทาง enterohepatic recirculation เมื่อจับกับ FXR ที่เซลล์ตับ ส่งผลกระตุ้น transcription ของ small heterodimer partner (SHP) ซึ่งลดการแสดงออกของ CYP7A1นำไปสู่การยับยั้งการสร้างกรดน้ำดี⁽¹⁾ รูปที่ 1



รูปที่ 1. แสดงเมแทบอลิซึมของกรดน้ำดีและการทำงานของ FXR

FXR, Farnesoid X receptors; CYP7A, 1cholesterol 7- α -monooxygenase; CDCA, chenodeoxycholic acid; FGF 19, Fibroblast growth factor 19; SHP, small heterodimer partner

นอกจาก FGF 19 จะมีผลต่อเมแทบอลิซึมของกรดน้ำดีแล้วยังมีผลต่อการสร้างน้ำตาล และไขมัน โดย FGF 19 ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างไขมันได้แก่ fatty acid synthase (FAS) และ sterol regulatory element protein (SERBP)-1c ในตับ นอกจากนี้ FGF19 ยังกระตุ้นการสร้างไกลโคเจน และลดการทำงานของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่สร้างน้ำตาล การกระตุ้น FXR จึงส่งผลให้การสร้างไขมันไตรกลีเซอไรด์และการสร้างน้ำตาล (gluconeogenesis) จากตับลดลง ในขณะที่ปริมาณ LDL cholesterol เพิ่มขึ้นผ่านการทำงานของ FGF 19^(2, 3, 4)

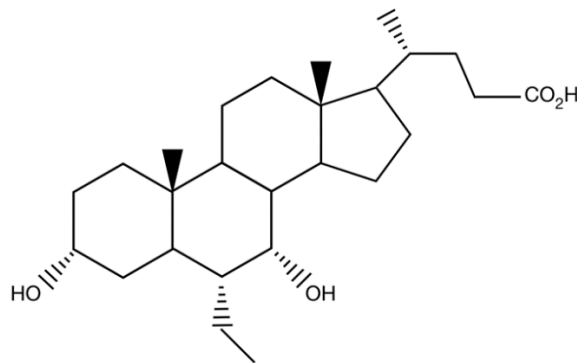
นอกจากนี้การศึกษาในสัตว์ยังพบว่า FXR เกี่ยวข้องกับการเกิดพังผืดและการอักเสบของตับ จากการศึกษาของ Fiorucci⁽⁵⁾ พบว่า FXR และ SHP ทำให้เกิดการลดลงของ liver fibrosis โดยเมื่อนำหนูที่ได้รับสารประกอบของเลือดหมู (porcine serum treated rats) เพื่อกระตุ้นการเกิดพังผืดในตับมาให้ 6-ethyl chenodeoxycholic acid (6-ECDCA) ซึ่งเป็นสารสังเคราะห์ที่จับและกระตุ้น FXR ในปริมาณ 1-10 มก./กก. นาน 12 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มที่ได้รับ 6-ECDCA สามารถป้องกันการเกิดพังผืดในตับได้ และในการศึกษาย่อยที่สอง เมื่อนำหนูที่ได้รับการผูกท่อน้ำดี (bile duct ligation) เพื่อกระตุ้นการเกิด

พั้งฟีตในตับมาให้ 6-ECDCA ขนาด 3 มก./กก. พบว่าพั้งฟีตในตับในหนูกลุ่มที่ได้รับ 6-ECDCA ลดลง⁽⁵⁾ นอกจากนี้จากการศึกษาของ Wang พบว่าในหนูที่ถูกหยุดการทำงานของ FXR (FXR knock out mice) พบการอักเสบในตับผ่านการทำงานของ nuclear **KB** (NF-**KB**) และพบการเกิดมะเร็งตับ⁽⁶⁾

โดยสรุป FXR มีหน้าที่ควบคุมเมแทบอลิซึมของกรดน้ำดี การสร้างน้ำตาล และ ไขมัน รวมถึงยังมีบทบาทลดการเกิดพั้งฟีตและการอักเสบในตับ

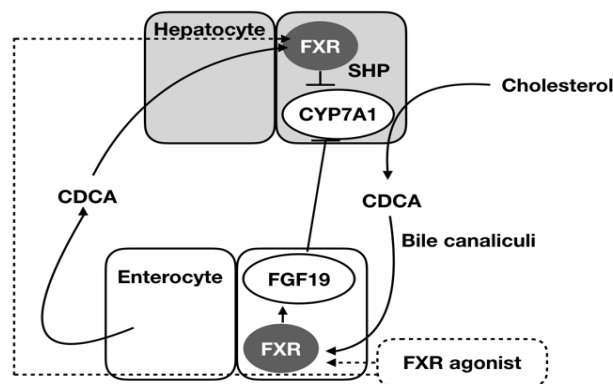
Obeticholic acid คืออะไร

OCA คือ 6-ethyl chenodeoxycholic acid (6-ECDCA) เป็นสารกึ่งสังเคราะห์ที่สร้างจากโครงสร้างของ ligand binding domain ของ FXR ⁽¹⁾ โดยมีโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2. แสดงโครงสร้างทางเคมีของ Obeticholic acid

Obeticholic acid ทำหน้าที่เป็นตัวกระตุ้นการทำงานของ FXR (FXR agonist) เมื่อได้รับยา OCA ยาจะจับกับ FXR ทั้งที่เซลล์ตับและลำไส้เล็กทำให้การทำงานของ CYP7A1 ลดลงผ่านกลไกที่เกี่ยวข้องกับ FGF 19 (FGF 19 dependence) และไม่เกี่ยวข้องกับ FGF 19 (FGF 19 independence) ดังแสดงรูปที่ 3



รูปที่ 3. แสดงการทำของ FXR agonist

FXR, Farnesoid X receptors; CYP7A, 1cholesterol 7- α -monooxygenase; CDCA, chenodeoxycholic acid; FGF 19, Fibroblast growth factor 19; SHP, small heterodimer partner

ผลการศึกษาผลของการใช้ Obeticholic acid; OCA ในผู้ป่วย Primary biliary cirrhosis (PBC) และ ภาวะตับคั่งไขมัน (Non-alcoholic steatohepatitis, NASH) จะกล่าวถึงเป็นสองส่วนดังนี้

A. Obeticholic acid สำหรับการรักษา PBC

ปัจจุบันตัวเลือกแรกสำหรับการรักษาผู้ป่วย PBC คือ ursodeoxycholic acid (UDCA) เป็นกรดน้ำดีปฐมภูมิเมื่อนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วย PBC พบว่าสามารถป้องกันการบาดเจ็บของเซลล์ตับและท่อน้ำดีในภาวะที่มีการคั่งของน้ำดีได้ ขนาดที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วย PBC คือ 13-15 มก.ต่อวัน^(7, 8) จากการศึกษาการใช้ UDCA ในผู้ป่วย PBC พบว่าทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตรยาวนานขึ้น และลดการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะตับแข็งที่นำไปสู่การปลูกถ่ายตับ ผลข้างเคียงที่พบจากการรักษาด้วย UDCA ได้แก่ น้ำหนักขึ้น ผอมบาง ท้องเสีย และแน่นท้อง ซึ่งพบผลข้างเคียงเหล่านี้ได้น้อย UDCA จึงเป็นทางเลือกแรกสำหรับการรักษา PBC ที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัย

ถึงแม้ UDCA จะมีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วย PBC แต่ผู้ป่วยส่วนหนึ่งก็ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย UDCA ปัจจุบันมีดัชนีสำหรับประเมินการตอบสนองต่อการรักษา ด้วยยาในผู้ป่วย PBC ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาติดตามย้อนหลังขนาดเล็ก โดยประเมินการตอบสนองต่อการรักษาหลังได้รับ UDCA 6-12 เดือน จากดัชนีต่างๆ พบว่า total bilirubin (TB) และ alkaline phosphatase (ALP) เป็นดัชนีที่สัมพันธ์กับการอยู่รอดมากที่สุด⁽⁹⁾ และเมื่อพิจารณาการตอบสนองต่อการรักษา PBC ด้วย UDCA ด้วย GLOBE-PBC score พบว่าร้อยละ 40 ของผู้ป่วยมีอัตราการอยู่รอดที่ต่ำกว่าประชากรทั่วไป ดังนั้นจึงจำเป็นต้องใช้อื่นในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้⁽⁷⁾

ตารางที่ 1. สรุปการประเมินผลการรักษาผู้ป่วย PBC ด้วย UDCA

ดัชนี	ระยะเวลาที่ประเมิน หลังการรักษาด้วย UDCA (เดือน)	ผลเลือดที่บ่งการรักษาล้มเหลว
Rochester	6	ALP $\geq 2 \times$ ULN หรือ Mayo score ≥ 4.5
Barcelona	12	ALP ลดลง \leq ร้อยละ 40 และ ALP $\geq 1 \times$ ULN
Paris-I	12	ALP $\geq 3 \times$ ULN หรือ AST $\geq 2 \times$ ULN หรือ bilirubin > 1 มก./ดล.
Rotterdam	12	bilirubin $\geq 1 \times$ ULN และ/หรือ albumin $< 1 \times$ ULN
Toronto	24	ALP $> 1.67 \times$ ULN
Paris-II	12	ALP $\geq 1.5 \times$ ULN หรือ AST $\geq 1.5 \times$ ULN หรือ bilirubin > 1 มก./ดล.
Ehime	6	GGT ลดลง \leq ร้อยละ 70 และ GGT $\geq 1 \times$ ULN
คะแนนประเมิน	ระยะเวลาที่ประเมิน หลังการรักษาด้วย UDCA (เดือน)	องค์ประกอบของคะแนน
UK-PBC	12	Bilirubin, ALP และ AST (หรือ ALT) ที่ 12 เดือน Albumin และ จำนวนเกล็ดเลือดก่อนการรักษา
GLOBE	12	Bilirubin, ALP, albumin และ จำนวนเกล็ดเลือดที่ 12 เดือน, อายุก่อนเริ่มการรักษา

ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase;

GGT, γ - glutamyl transpeptidase; ULN, upper limit of normal

จึงได้มีการนำ OCA มาใช้ในการรักษา PBC โดยในการศึกษาในระยะที่ 2 เปรียบเทียบการให้ OCA ขนาด 10, 25, 50 มก. ต่อวันเทียบกับการให้ยาหลอกเป็นเวลา 3 เดือนในผู้ป่วย PBC ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย UDCA ผลลัพธ์หลัก (primary endpoint) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ OCA มีการลดลงของระดับ ALP มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 21-25 เทียบกับ ร้อยละ 3, $p < 0.001$) นอกจากนี้กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ OCA ยังมีผลลัพธ์รอง (secondary endpoint) คือการลดลงของ γ -GGT และ ALT ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ OCA มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยผลตอบสนองต่อการรักษาดังกล่าวคงอยู่ที่ 12 เดือนหลังการรักษา⁽¹⁰⁾

การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในระยะที่ 3 ได้แก่ POISE study ศึกษาเปรียบเทียบการให้ OCA ขนาด 10 มก.ต่อวัน และกลุ่มที่ได้ OCA 5-10 มก.ต่อวัน เทียบกับการให้ยาหลอกในผู้ป่วย PBC ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย UDCA เป็นเวลา 12 เดือน ผลลัพธ์หลัก พบว่ากลุ่มที่ได้รับ OCA มีการลดลงของระดับ ALP น้อยกว่า 1.67 เท่าของ ULN มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 47, ร้อยละ 46 และร้อยละ 10 ในกลุ่มที่ได้รับ OCA ขนาด 10, 5-10 มก.ต่อวันและยาหลอกตามลำดับ, $p < 0.001$) โดยมีการลดลงของ ALP 130, 113 และ 14 ยูนิตต่อลิตรในกลุ่มที่ได้รับ OCA ขนาด 10, 5-10 มก.ต่อวันและยาหลอกตามลำดับ และการลดลงของ TB 0.9, 0.3 และ 0.12 มก./ดล ในกลุ่มที่ได้รับ OCA ขนาด 10, 5-10 มก.ต่อวันและยาหลอกตามลำดับ แต่การเปลี่ยนแปลงค่าพังผืดในตับโดย transient elastography และ enhanced liver fibrosis score ในกลุ่มที่ได้รับ OCA และยาหลอกต่างกันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹¹⁾ เมื่อติดตามการรักษา (open-label extension) พบว่าผลเลือดที่ดีขึ้นทั้งค่า ALP, GGT, ALT และ AST คงอยู่ถึง 36 เดือนหลังการรักษาด้วย OCA⁽¹²⁾

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยในการศึกษา POISE study คืออาการคันซึ่งพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ OCA ขนาด 10 มก.ต่อวัน พบร้อยละ 68, ขนาด 5-10 มก.ต่อวัน พบร้อยละ 56 และยาหลอกพบร้อยละ 38 ตามลำดับ โดยมีผู้ป่วยที่หยุดการรักษาเนื่องจากอาการคันร้อยละ 6 ในกลุ่มที่ได้รับ OCA ขนาด 10 มก.ต่อวันและร้อยละ 1 ในกลุ่มที่ได้รับ OCA ขนาด 5-10 มก.ต่อวัน⁽¹¹⁾

การศึกษากการใช้ OCA เพียงตัวเดียวในการรักษา PBC ศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบการให้ OCA ขนาด 10 มก.ต่อวัน และ OCA ขนาด 50 มก.ต่อวันเทียบกับการให้ยาหลอก เป็นเวลา 3 เดือน โดยผู้ป่วยจะไม่ได้รับ UDCA ผลลัพธ์หลักพบว่ากลุ่มที่ได้รับ OCA มีการลดลงของระดับ ALP ในเลือดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (กลุ่มที่ได้รับ OCA ขนาด 10 มก.ต่อวันลดลงร้อยละ 53.9, กลุ่มที่ได้รับ OCA ขนาด 50 มก.ต่อวันลดลงร้อยละ 37.2 และ กลุ่มที่ได้รับยาหลอกลดลงร้อยละ 0.8, $p < 0.001$) โดยผลการลดลงของระดับ ALP ในเลือดคงอยู่ใน 6 ปีของการติดตามผู้ป่วย นอกจากนี้กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ OCA ยังมีผลลัพธ์รอง คือการลดลง GGT และ ALT ในกลุ่มที่ได้รับ OCA มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ส่วนผลข้างเคียงที่พบบ่อยในการศึกษานี้คืออาการคัน โดยมีผู้ป่วยที่หยุดการรักษาเนื่องจากอาการคันร้อยละ 15 ในกลุ่มที่ได้รับ OCA ขนาด 10 มก.ต่อวันและร้อยละ 38 ในกลุ่มที่ได้รับ OCA ขนาด 50 มก.ต่อวัน⁽¹³⁾

ตารางที่ 2. สรุปการศึกษาการใช้ OCA ในผู้ป่วยภาวะตับคั่งไขมัน

การศึกษา	Hirschfield GM, et al.	POISE Nevens F, et al.	Koedley, et al.
ระยะของการศึกษา	2	3	2
กลุ่มประชากรที่ศึกษา	ผู้ป่วย PBC ที่รักษาด้วย UDCA เป็นระยะเวลา 6 เดือนและมีค่า ALP 1.5-10 เท่าของ ULN	ผู้ป่วย PBC ที่รักษาด้วย UDCA เป็นระยะเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 3 เดือน และมี ALP \geq 1.67 เท่าของ ULN หรือ total bilirubin $<$ 2 เท่าของ ULN	ผู้ป่วย PBC ที่ไม่ได้รับ UDCA มากกว่า 3 เดือน หรือไม่เคยได้รับ UDCA
การรักษา	OCA ขนาด 10, 25, 50 มก. ต่อวันเทียบกับการให้ยาหลอกเป็นเวลา 3 เดือน	OCA ขนาด 10 มก.ต่อวันและ OCA ขนาด 5-10มก.ต่อวัน เทียบกับยาหลอกนาน 12 เดือน	OCA ขนาด 10, 25, 50 มก. ต่อวันเทียบกับการให้ยาหลอกเป็นเวลา 3 เดือน
ผลลัพธ์หลัก	การลดลงของระดับ ALP (ร้อยละ 21-25 เทียบกับ ร้อยละ 3, ในกลุ่มที่ได้รับ OCA ขนาด และยาหลอกตามลำดับ p <0.001)	การลดลงของระดับ ALP $<$ 1.67 เท่าของ ULN มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 47, 46 และ 10 ในกลุ่มที่ได้รับ OCA ขนาด 10, 5-10 มก.ต่อวันและยาหลอกตามลำดับ, p <0.001)	การลดลงของระดับ ALP (ร้อยละ 53.9, 37.2 และ 0.8 ในกลุ่มที่ได้รับ OCA ขนาด 10, 50 มก.ต่อวัน และยาหลอกตามลำดับ, p <0.001)

UDCA, ursodeoxycholic acid; ALP, alkaline phosphatase; ULN, upper limit of normal

จากข้อมูลการศึกษาในระยะที่ 3 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (FDA) อนุมัติให้ใช้ OCA ในผู้ป่วย PBC ในเดือนพฤษภาคม ค.ศ. 2016 โดยแนะนำ OCA ขนาด 5-10 มก.ต่อวันร่วมกับ UDCA ในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองไม่เพียงพอต่อ UDCA และให้ OCA ตัวเดียวในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนผลข้างเคียงของ UDCA ได้โดยระมัดระวังผลข้างเคียงต่อดัชนีไต ตับเหลืองตาเหลือง, น้ำในช่องท้อง (ascites) ที่เพิ่มขึ้น และการกำเริบของ PBC (PBC flare) ทั้งนี้แนวทางเวชปฏิบัติ โดยสมาคมโรคตับแห่งยุโรปหรือ EASL ค.ศ. 2017 แนะนำให้เริ่ม OCA ในขนาด 5 มก. ต่อวันและเพิ่มขนาดเป็น 10 มก.ต่อวันใน 6 เดือนถ้าผู้ป่วยสามารถทนผลข้างเคียงคืออาการคันได้⁽⁷⁾ ตารางที่ 3

ในเดือนกันยายน ค.ศ. 2017 FDA ได้ออกคำเตือน black box warnings ของการใช้ OCA ในผู้ป่วย PBC ที่มีตับแข็งระยะท้าย (decompensated cirrhosis) ที่มี Child's Pugh ระยะ B และ C เนื่องจากพบรายงานเคสที่มีการบาดเจ็บของตับและการเสียชีวิต จึงมีคำแนะนำให้ลดขนาดเริ่มต้นของ OCA จาก 5 มก.ต่อวันเป็น 5 มก.ต่อสัปดาห์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁽¹⁴⁾

ตารางที่ 3. สรุปคำแนะนำการใช้ OCA ในผู้ป่วย PBC

ข้อบ่งชี้	
<ul style="list-style-type: none"> - ให้ร่วมกับ UDCA ในผู้ป่วย PBC ที่ตอบสนองไม่เพียงพอต่อ UDCA (นิยามโดย ALP $\geq 1.67 \times$ ULN หรือ total bilirubin $>2 \times$ ULN) - ให้เพียงตัวเดียวในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนผลข้างเคียงของ UDCA ได้ 	
ระยะ	ขนาดที่แนะนำ
ผู้ป่วยที่ไม่มีตับแข็ง หรือตับแข็งระยะต้น	ขนาดเริ่มต้นที่ 5 มก. ต่อวันและเพิ่มขนาดเป็น 10 มก.ต่อวันใน 6 เดือน
ตับแข็งระยะท้าย ที่มี Child's Pugh B และ C	ขนาดเริ่มต้นที่ 5 มก. ต่อสัปดาห์

UDCA, ursodeoxycholic acid; ALP, alkaline phosphatase; ULN, upper limit of normal

B. Obeticholic acid สำหรับการรักษาภาวะตับคั่งไขมัน (NASH/NAFLD)

ภาวะตับคั่งไขมัน (NASH/NAFLD) เป็นหนึ่งในสาเหตุหลักของการเกิดภาวะตับอักเสบเรื้อรังในปัจจุบันอันนำไปสู่การเกิดตับแข็ง การเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับและการเกิดมะเร็งตับ จาก Markov model คาดว่าอุบัติการณ์ของ NASH ในสหรัฐอเมริกา จะเพิ่มขึ้นจาก 16.52 ล้านคนในปี ค.ศ. 2015 เป็น 27 ล้านคนในปี ค.ศ. 2030⁽¹⁵⁾

ยาที่ได้รับการศึกษาเพื่อใช้ในภาวะตับคั่งไขมันก่อนหน้านี้คือการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial, RCT) ของ vitamin E, pioglitazone และยาหลอก ผลการศึกษาพบว่าเมื่อแบ่งผู้ป่วย NASH ที่ไม่เป็นเบาหวาน 247 คน ออกเป็นสามกลุ่ม กลุ่มที่ได้รับ vitamin E 800 IU ต่อวัน 96 สัปดาห์ พบว่ามีผลพยาธิวิทยาดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 43 เทียบกับ ร้อยละ 19, $p = 0.001$) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ pioglitazone 30 มก.ต่อวัน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่ามีผลทางพยาธิวิทยาดีขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 34 เทียบกับร้อยละ 19, $p = 0.04$)⁽¹⁶⁾ หลังจากการศึกษาดังกล่าวจึงมีการศึกษาใช้ยาอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับคั่งไขมัน

การศึกษาใน phase 2 ได้แก่การศึกษา NCT 00501592 ศึกษาเปรียบเทียบการให้ยา OCA ขนาด 25 และ 50 มก.ต่อวันเป็นเวลา 6 สัปดาห์เทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยภาวะตับคั่งไขมันที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 (NAFLD with type 2 DM) จำนวน 64 คน พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ OCA ขนาด 25 และ 50 มก.ต่อวันมีการลดลงของ ALT, GGT, LDL cholesterol, FGF19 และและตัวบ่งชี้ของการเกิดพังพืดในตับ enhanced liver fibrosis (ELF) score ลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้จากการศึกษานี้บ่งว่าการเพิ่มขนาดของ OCA เป็น 50 มก.ต่อวันมีผลไม่แตกต่างจากการให้ยาขนาด 25 มก.ต่อวัน⁽¹⁷⁾

การศึกษาใน phase 2b ได้แก่ FLINT trial เปรียบเทียบการให้ยา OCA ขนาด 25 มก.เป็นเวลา 72 สัปดาห์ต่อวันเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยภาวะตับคั่งไขมันที่ไม่มีตับแข็ง (Non-cirrhotic NASH) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ OCA ขนาด 25 มก.ต่อวัน มี NAFLD activity score (NAS) (ดังแสดงในตารางที่ 4) ลดลงอย่างน้อย 2 แต้มมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 45 เทียบกับร้อยละ 21, Relative risk (RR) 2.2, 95% CI 1.4-3.3, p = 0.0002) โดยในการศึกษานี้พบผลข้างเคียงที่สำคัญคือในกลุ่มที่ได้รับ OCA มีอาการคัน (Pruritus) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 23 เทียบกับร้อยละ 6) และในกลุ่มที่ได้รับ OCA มีระดับ LDL cholesterol ในเลือดที่สูงกว่า⁽¹⁸⁾

จึงนำมาสู่การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมใน phase 3 คือ REGENERATE trial เปรียบเทียบการให้ยา OCA ขนาด 10 และ 25 มก.ต่อวันเป็นเวลา 18 เดือนเมื่อเทียบกับยาหลอกในภาวะตับคั่งไขมันที่ไม่มีตับแข็ง ในการศึกษา REGENERATE รวบรวมผู้ป่วย 1,968 คน โดยได้มีการวิเคราะห์ขั้นแรกก่อนการวิจัยสิ้นสุดลง (Interim analysis) เมื่อติดตามผู้ป่วยครบ 18 เดือนจำนวน 931 คน พบว่าในกลุ่มประชากรที่ศึกษา ร้อยละ 68-70 ของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มมี NAS อย่างน้อย 6 และ ร้อยละ 55-56 ของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มพบเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมด้วย

ตารางที่ 4. NASH clinical research network histological scoring system

NAFLD activity score (NAS) แต้ม		NASH fibrosis stage
1. Steatosis		Stage 0: no fibrosis
- <ร้อยละ 5	0	Stage 1: zone 3 perisinusoidal fibrosis
- ร้อยละ 5 - 33	1	- Mild: 1a
- ร้อยละ 34 - 66	2	- Moderate: 1b
- >ร้อยละ 66	3	- Portal/periportal: 1c
2. Lobular inflammation		Stage 2: perisinusoidal and portal/ periportal fibrosis
- None	0	Stage 3: bridging fibrosis
- <2	1	Stage 4: Cirrhosis
- 2 - 4	3	
- >4	4	
3. Balloon of hepatocyte		
- None	0	
- Few ballooned	1	
- Many ballooned	2	

ผลการศึกษาพบว่าผลลัพธ์หลัก คือกลุ่มที่ผู้ป่วยได้ยา OCA ขนาด 25 มก.ต่อวันมีค่าพังผืดในตับ (NASH fibrosis stage, ดังแสดงในตารางที่ 4) ดีขึ้นโดยไม่มีการแย่งของภาวะตับคั่งไขมันจากผลพยาธิวิทยาเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 23 เทียบกับร้อยละ 12, RR 1.9, 95% CI 1.4-2.8, $p = 0.0002$) ในขณะที่กลุ่มที่ผู้ป่วยได้ยา OCA ขนาด 10 มก.ต่อวันมีค่าพังผืดในตับดีขึ้น โดยไม่มีการแย่งของภาวะตับคั่งไขมันจากผลพยาธิวิทยาเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกเช่นกัน (ร้อยละ 18 เทียบกับร้อยละ 12, RR 1.5, 95% CI 1.0-2.2, $p = 0.045$) ในผลลัพธ์รอง อื่น ๆ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา OCA ขนาด 25 มก. มีแนวโน้มของผลพยาธิวิทยาที่เป็นองค์ประกอบของ NAS เช่น steatosis, lobular inflammation และ hepatocellular ballooning ที่ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 10 มก.ต่อวันและกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹⁴⁾

นอกจากนี้จากการศึกษา REGENERATE มีอัตราการถอนตัวที่ร้อยละ 23-25 ต่อกลุ่มโดยร้อยละ 31-54 เป็นจากผลข้างเคียงที่ได้รับ แต่อย่างไรก็ตามพบผู้ป่วยที่ต้องหยุดการรักษาจากอาการคันในกลุ่มที่ได้รับยา OCA ขนาด 25 มก.ต่อวันเพียงร้อยละ 5 และเมื่อพิจารณาค่าไขมันในเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ OCA ทั้งกลุ่มที่ได้รับในขนาด 10 และ 25 มก.ต่อวันพบว่าค่า LDL cholesterol สูงขึ้นเพียงชั่วคราวในเดือนแรกของการรักษา⁽¹⁴⁾

ถึงแม้ยา OCA จะให้ผลลัพธ์หลักในการลดค่าฟังก์พีดีในตับโดยไม่มีการแย่งของภาวะตับคั่งไขมันจากผลพยาธิวิทยาจากการศึกษา phase 3 แต่จำนวนผู้ป่วยที่ดีขึ้นหลังได้รับยายังมีเพียงร้อยละ 23 และ ร้อยละ 18 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา OCA ขนาด 25 และ 10 มก.ต่อวันตามลำดับ นอกจากนี้ยังต้องการการติดตามในระยะยาวเพื่อศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกได้แก่การเกิดตับแข็ง และอัตราการเสียชีวิต (ตารางที่ 5)

ขณะนี้มีการศึกษา REVERSE study เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมใน phase 3 เพื่อศึกษาผลของ OCA ในการรักษาผู้ป่วยตับแข็งจากภาวะตับคั่งไขมัน (compensated cirrhosis due to NASH) ให้ติดตามผลต่อไป

ตารางที่ 5. สรุปการศึกษาการใช้ OCA ในผู้ป่วยภาวะตับคั่งไขมัน

การศึกษา	NCT 00501592	FLINT	REGENERATE
ระยะของการศึกษา	2	2b	3 (Interim analysis)
กลุ่มประชากรที่ศึกษา	ผู้ป่วยภาวะตับคั่งไขมันที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 (NAFLD with type 2 DM)	ผู้ป่วยภาวะตับคั่งไขมันที่ไม่มีตับแข็ง (Non-cirrhotic NASH)	ผู้ป่วยภาวะตับคั่งไขมันที่ไม่มีตับแข็ง (Non-cirrhotic NASH) โดย - NAS \geq 6 ร้อยละ 68-70 - พบเบาหวานชนิดที่ 2 ร้อยละ 55-56
การรักษา	OCA ขนาด 25 มก.ต่อวัน และ OCA ขนาด 50 มก.ต่อวัน เทียบกับยาหลอกนาน 6 สัปดาห์	OCA ขนาด 25 มก.ต่อวัน เทียบกับยาหลอกนาน 72 สัปดาห์	OCA ขนาด 10 มก.ต่อวัน และ OCA ขนาด 25 มก.ต่อวัน เทียบกับยาหลอกนาน 18 สัปดาห์
ผลลัพธ์หลัก	การลดลงของ ALT, GGT, LDL cholesterol, FGF19 และ ELF score*	NAS ลดลงอย่างน้อย 2 แต้ม*	ค่าฟังก์พีดีในตับดีขึ้นโดยไม่มีการแย่งของภาวะตับคั่งไขมันจากผลพยาธิวิทยา**
ผลข้างเคียง	- อาการคัน - การเพิ่มขึ้นของคอเลสเตอรอลชนิด LDL		

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, γ -glutamyl transpeptidase;

NAS, NAFLD activity score

* มีนัยสำคัญทางสถิติ

+ ผลในกลุ่ม OCA ขนาด 25 มก.ต่อวันมากกว่าในกลุ่ม OCA ขนาด 10 มก.ต่อวัน

Obeticholic acid และความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง

V-Maf avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog G (MAFG) เป็นโปรตีนในกลุ่ม leucine zipper family เมื่อจับกับ nuclear factor-erythroid 2 related factor 2 จะกระตุ้นการทำงานของ antioxidant response element (ARE) ในยีน เพื่อควบคุมการทำงานของสารต้านอนุมูลอิสระ นอกจากนี้ยังพบการทำงานของ MAFG ร่วมกับ methionine adenosyl transferase $\alpha 1$ (MAT $\alpha 1$ /MAT1A), prohibitin 1 (PHB1) และ c-MYC จากการศึกษาที่ผ่านมา พบการทำงานของ MAFG มากขึ้นเมื่อมีภาวะการบาดเจ็บจากการคั่งของน้ำดี และการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีในหนู โดย MAFG และ c-MYC เป็นยีนที่กระตุ้นการเกิดมะเร็ง (oncogene) ในขณะที่ MAT1A เป็นยีนที่ยับยั้งการเกิดมะเร็ง (tumor suppressor gene) ส่วนในมะเร็งตับนั้นพบการเปลี่ยนแปลงการทำงานจาก MAT1A เป็น MAT2A ซึ่งช่วยในการเติบโตของเซลล์มะเร็งตับ⁽¹⁹⁾

มีการศึกษาแสดงการกระตุ้น MAFG โดย FXR และความสัมพันธ์ของ OCA ต่อมะเร็งท่อน้ำดีและมะเร็งตับในคน โดยพบว่าเมื่อนำเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีและเซลล์มะเร็งตับของมนุษย์มาให้ออกฤทธิ์ OCA และวัดผลการแสดงออกของยีนโดยวิธีอิมมูโนพาร์ทิทิฟาย (immunohistochemistry) พบว่าการแสดงออกของ MAFG, MAT2A และ c-MYC เพิ่มขึ้นในขณะที่การแสดงออกของ MAT1A ลดลง นอกจากนี้การให้ออกฤทธิ์ OCA ในหนูที่ได้รับเซลล์มะเร็งตับและท่อน้ำดีพบว่าขนาดมะเร็ง (xenograft tumor) ในหนูเหล่านี้มีขนาดใหญ่กว่าหนูที่ไม่ได้รับ OCA จากการศึกษาข้างต้นจึงแสดงให้เห็นว่า OCA มีผลกระตุ้นการแสดงออกของ MAFG และ การเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งตับและท่อน้ำดีของมนุษย์ อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่พบการเกิดมะเร็งตับและท่อน้ำดีในมนุษย์⁽¹⁹⁾

ยากระตุ้นการทำงานของ FXR (FXR agonist) อื่น สำหรับการรักษาระดับคั่งไขมัน

นอกจาก Obeticholic acid ที่มีการศึกษาในการรักษาระดับคั่งไขมัน cilofexor เป็นยาอีกตัวหนึ่งในกลุ่มยากระตุ้นการทำงานของ FXR ที่ได้รับการศึกษาในภาวะระดับคั่งไขมัน⁽²⁰⁾

Cilofexor เป็นยากระตุ้นการทำงานของ FXR ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroid) โดยออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงกับ FXR ที่ลำไส้เล็กและไม่กลับสู่เซลล์ตับผ่านทาง enterohepatic recirculation โดยเชื่อว่า cilofexor กระตุ้นการหลั่ง FGF19 ได้ดีกว่า และเนื่องจากไม่มี enterohepatic recirculation จึงคาดว่าจะเกิดผลข้างเคียงเช่น ภาวะไขมันในเลือดสูง อាកารคัน และพิษต่อตับน้อยกว่า OCA⁽²¹⁾

การศึกษาใน phase 2 ได้แก่การศึกษา NCT02854605 ศึกษาเปรียบเทียบการให้ยา cilofexor ขนาด 30 และ 100 มก.ต่อวันเป็นเวลา 24 สัปดาห์เทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยภาวะระดับคั่งไขมันที่ไม่มีระดับแข็งจำนวน 140 คนพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีปริมาณไขมันในตับจากการตรวจด้วย magnetic resonance imaging-proton density fat fraction (MRI-PDFF) ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ cilofexor ขนาด 30, 100 มก.ต่อวันและกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 14 (p 0.87), 39 (p 0.011) และ 13 ตามลำดับที่ 24 สัปดาห์ นอกจากนี้ยังพบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของ GGT ในเลือด, C4 และค่ากรด

น้ำดีปฐมภูมิ (primary bile acid) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cilofexor เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก⁽²²⁾

อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้ไม่พบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของค่าฟังก์สิดในตับในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cilofexor เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และพบผลข้างเคียงคืออาการคันในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ cilofexor ขนาด 30 และ 100 มก.ต่อวันร้อยละ 4 และ 14 ตามลำดับ⁽²²⁾

เนื่องจากการศึกษานี้ติดตามผู้ป่วยในระยะสั้นเพียง 6 เดือนเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ OCA ที่ติดตามผู้ป่วยนาน 18 เดือนและในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการลดลงของไขมันในตับจากการตรวจด้วย MRI-PDFF มากกว่าร้อยละ 30 มีน้ำหนักตัวที่ลดลงมากกว่า⁽²³⁾ จึงต้องรอดูติดตามผลการรักษาเพิ่มเติมถึงผลของการใช้ cilofexor ในการรักษาภาวะตับคั่งไขมันทั้งกรณีเป็นยาเดี่ยวและใช้ร่วมกับยาอื่น เช่น semaglutide (glucagon-like peptide 1 analogue) และ firsocostat (acetyl Co-A carboxylase inhibitor)⁽²⁰⁾

สรุป

Obeticholic acid เป็นยาในกลุ่ม FXR agonists มีข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วย PBC ที่ตอบสนองไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วย UDCA หรือไม่สามารถทนผลข้างเคียงของการรักษาด้วย UDCA ได้ โดยพึงระวังการเกิดการบาดเจ็บของตับในผู้ป่วยตับแข็งระยะท้าย ที่มี Child's Pugh B และ C ส่วนบทบาทของ obeticholic acid ในการรักษาภาวะตับคั่งไขมันนั้นมีการศึกษาถึงผลในการลดค่าฟังก์สิดในตับจากผลพยาธิวิทยาและผลการอักเสบที่บ่งถึงภาวะตับคั่งไขมันดีขึ้นในการศึกษาระยะที่ 3 ทั้งนี้ยังต้องติดตามการศึกษาในระยะยาวที่แสดงถึงผลลัพธ์ทางคลินิก เช่นการเกิดตับแข็ง และอัตราการเสียชีวิตต่อไป

ผลข้างเคียงที่สำคัญของ obeticholic acid คืออาการคัน ผลข้างเคียงอื่นๆ ที่พบได้เช่น การเพิ่มขึ้นของไขมัน LDL cholesterol ในส่วนของความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับและท่อน้ำดีนั้นมีการศึกษาในห้องทดลองแต่ยังไม่พบการเกิดมะเร็งตับและท่อน้ำดีในมนุษย์

นอกจาก obeticholic acid แล้วยังมีการพัฒนายาตัวอื่นในกลุ่ม FXR agonists เช่น cilofexor ซึ่งต้องรอการศึกษาถึงประสิทธิภาพและผลข้างเคียงในการศึกษาระยะต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Schaap FG, Trauner M, Jansen PL. Bile acid receptors as targets for drug development. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2014;11(1):55.
2. Modica S, Gadaleta RM, Moschetta A. Deciphering the nuclear bile acid receptor FXR paradigm. *Nuclear receptor signaling*. 2010;8(1):nrs. 08005.
3. Kir S, Beddow SA, Samuel VT, Miller P, Previs SF, Suino-Powell K, et al. FGF19 as a postprandial, insulin-independent activator of hepatic protein and glycogen synthesis. *Science*. 2011;331(6024):1621-4.
4. Potthoff MJ, Boney-Montoya J, Choi M, He T, Sunny NE, Satapati S, et al. FGF15/19 regulates hepatic glucose metabolism by inhibiting the CREB-PGC-1 α pathway. *Cell metabolism*. 2011;13(6):729-38.
5. Fiorucci S, Antonelli E, Rizzo G, Renga B, Mencarelli A, Riccardi L, et al. The nuclear receptor SHP mediates inhibition of hepatic stellate cells by FXR and protects against liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1497-512.

6. Wang YD, Chen WD, Wang M, Yu D, Forman BM, Huang W. Farnesoid X receptor antagonizes nuclear factor **KB** in hepatic inflammatory response. *Hepatology*. 2008;48(5):1632-43.
7. Liver EAFTSOT. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2017;67(2):370-98.
8. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50(1):291-308.
9. Lammers WJ, Van Buuren HR, Hirschfeld GM, Janssen HL, Invernizzi P, Mason AL, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1338-49. e5.
10. Hirschfeld GM, Mason A, Luketic V, Lindor K, Gordon SC, Mayo M, et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2015;148(4):751-61. e8.
11. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(7):631-43.
12. Nevens F. Durable response in the markers of cholestasis through 36 months of open label extension study of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology*. 2018;68:S224-S5.
13. Kowdley KV, Luketic V, Chapman R, Hirschfeld GM, Poupon R, Schramm C, et al. A randomized trial of obeticholic acid monotherapy in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology*. 2018;67(5):1890-902.
14. Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, Kwo P, Kim WR, Kowdley KV, et al. Diagnosis and management of primary biliary cholangitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2019;114(1):48-63.
15. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123-33.
16. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(18):1675-85.
17. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, Marschall HU, Kipnes M, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145(3):574-82. e1.
18. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9972):956-65.
19. Liu T, Yang H, Fan W, Tu J, Li TW, Wang J, et al. Mechanisms of MAFG dysregulation in cholestatic liver injury and development of liver cancer. *Gastroenterology*. 2018;155(2):557-71. e14.
20. Venetsanaki V, Karabouta Z, Polyzos SA. Farnesoid X nuclear receptor agonists for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *European journal of pharmacology*. 2019;863:172661.
21. Djedjos CS, Kirby B, Billin A, Gosink J, Song Q, Srihari R, et al., editors. Pharmacodynamic effects of the oral, non-steroidal farnesoid X receptor agonist GS-9674 in healthy volunteers. *Hepatology*; 2016: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
22. Patel K, Harrison SA, Elkashab M, Trotter JF, Herring R, Rojter S, et al. Cilofexor, a Nonsteroidal FXR Agonist, in Non-Cirrhotic Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Hepatology*. 2020; 72(1):58-71.
23. Jindal A, Sarin SK. Letter to the Editors: Cilofexor in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH): Is It Really Effective? *Hepatology*. 2020. Jun 2. doi: 10.1002/hep.31400. Online ahead of print