

การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาซิมีวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม  
ที่ให้ในเวลาเช้ากับเวลาเย็นในผู้ป่วยนอกสูงอายุ



นางสาวณัฐติพร สรรพกิจกำจร

สถาบันวิทยบริการ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-53-1927-9

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

COMPARISON OF EFFICACY AND SAFETY BETWEEN MORNING AND EVENING  
DOSING OF 10-MG SIMVASTATIN IN GERIATRIC OUTPATIENTS



Miss Nattiporn Sappakitkumjorn

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2004

ISBN 974-53-1927-9



ณัฐติพร สรรพกิจกำจร: การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาซิมวาสทาติน  
10 มิลลิกรัมที่ให้อาหารในเวลาเช้ากับเวลาเย็นในผู้ป่วยนอกสูงอายุ. (COMPARISON OF EFFICACY  
AND SAFETY BETWEEN MORNING AND EVENING DOSING OF 10-MG SIMVASTATIN  
IN GERIATRIC OUTPATIENTS) อ. ที่ปรึกษา: ผศ. ดร. วินิจ วินิจวัจนะ,  
อ. ที่ปรึกษาร่วม: พ.ท. นพ. เฉลิมชาติ วรรณพฤกษ์, 98 หน้า. ISBN 974-53-1927-9

ยาซิมวาสทาตินเป็นยาที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะผิดปกติของไขมันในเลือดอย่างแพร่หลาย แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของการให้ยาในเวลาที่แตกต่างกันของผู้ป่วยสูงอายุไทย การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผล ความปลอดภัยและความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยนอกสูงอายุที่ใช้ยาซิมวาสทาตินขนาด 10 มิลลิกรัมในเวลาเช้ากับเวลาเย็น การวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบ randomized, open-label, parallel design ได้ดำเนินการที่คลินิกผู้สูงอายุ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยแบ่งผู้ป่วยแบบสุ่มออกเป็น 4 กลุ่มๆ ละ 20 คน คือ กลุ่มที่ 1 ใช้ยาในเวลาเช้า (กลุ่มควบคุม) กลุ่มที่ 2 ใช้ยาในเวลาเย็น กลุ่มที่ 3 ใช้ยาในเวลาเช้า และกลุ่มที่ 4 ใช้ยาในเวลาเย็น (กลุ่มควบคุม) โดยเก็บข้อมูลที่สัปดาห์ที่ 0 และ 12 ในระหว่างเดือนกันยายน 2547-มีนาคม 2548 ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 80 ราย เป็นเพศหญิง 43 รายและเพศชาย 37 ราย อายุเฉลี่ย 73.7±7.0 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 96.2) ใช้ยาซิมวาสทาตินเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจระดับปฐมภูมิ เมื่อเริ่มต้นการศึกษาที่สัปดาห์ที่ 0 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย โรคร่วมและยาอื่นที่ผู้ป่วยใช้ ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ระดับเป้าหมาย LDL-C และระดับไขมันในเลือด (LDL-C, TC, HDL-C และ TG) ของผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาซิมวาสทาตินที่ให้อาหารในเวลาที่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มที่สัปดาห์ที่ 12 พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในแง่ของระดับไขมันในเลือดและควบคุมระดับ LDL-C ให้ได้ตามเป้าหมาย แต่ภายในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มมีการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันเฉลี่ย (% mean change) ระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 12 เพียงเล็กน้อย คือ ระดับ LDL-C, TC, HDL-C และ TG มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ในช่วง -6.5% ถึง +3.8%, -4.9% ถึง -0.4%, -0.4% ถึง +5.3% และ -4.5% ถึง +15.6% ตามลำดับ ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก ในด้านความปลอดภัยและความร่วมมือในการใช้ยาระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่สัปดาห์ที่ 12 พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์และจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยลืมนับรับประทานยาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p>0.05$ ) ดังนั้นในผู้ป่วยนอกสูงอายุ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า การให้ยาซิมวาสทาตินขนาด 10 มิลลิกรัมในเวลาเช้าหรือเวลาเย็นมีประสิทธิผล ความปลอดภัยและความร่วมมือในการใช้ยาไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับยาซิมวาสทาตินในผู้ป่วยกลุ่มอื่นหรือขนาดยาอื่นเพื่อเป็นแนวทางในการให้ยาซิมวาสทาตินที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยต่อไป

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....ลายมือชื่อนิสิต.....  
สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
ปีการศึกษา.....2547.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

# # 4676562633: MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: EFFICACY / SAFETY / MORNING AND EVENING / SIMVASTATIN / GERIATRIC  
OUTPATIENTS

NATTIPORN SAPPAKITKUMJORN: COMPARISON OF EFFICACY AND SAFETY  
BETWEEN MORNING AND EVENING DOSING OF 10-MG SIMVASTATIN IN GERIATRIC  
OUTPATIENTS. THESIS ADVISOR: ASST. PROF. WINIT WINIT-WATJANA, PhD.

THESIS CO-ADVISOR: LT. COL. CHALERMCHAT VANAPRUKS, MD. 98 PP.

ISBN 974-53-1927-9

Simvastatin is widely used in patients with dyslipidemia. No study was carried out to determine the effects of the drug taken by Thai geriatric patients in the morning and the evening. This research was aimed to compare the efficacy, safety and drug compliance of geriatric outpatients who took 10-mg simvastatin between morning and evening doses. A randomized, open-label, parallel clinical trial was conducted at the Geriatric Clinic, Phramongkutkiao Hospital. The geriatric outpatients were chosen based on eligible criteria and randomly allocated to four groups: Groups 1 (control group) and 3 taking simvastatin in the morning, and Groups 4 (control group) and 2 receiving the drug in the evening. All data were collected at weeks 0 and 12 during September 2004 – March 2005. The results showed that a total of 80 patients were 43 females and 37 males with the age of  $73.7 \pm 7.0$  years. Most patients (96.2%) used 10-mg simvastatin for primary prevention of coronary heart disease. At week 0, patient's characteristics, comorbid diseases, concurrent medications, risk factors of coronary heart disease, targeted LDL-C levels, and blood lipid profiles (i.e., LDL-C, TC, HDL-C, and TG) were not statistically different among the four patients groups ( $p > 0.05$ ). When comparing the efficacy of simvastatin taken different time at week 12, no statistical difference was found in terms of blood lipid profiles and targeted LDL-C levels. Within each group, the percentages of mean lipid change between weeks 0 and 12 were slightly reported. The mean levels of LDL-C, TC, HDL-C, and TG were changed from -6.5% to +3.8%, -4.9% to -0.4%, -0.4% to +5.3%, and -4.5% to +15.6%, respectively, which were not clinically important. Regarding the drug safety and compliance of the four groups at week 12, the number of patients with adverse events and the number of times that patients forgot to take simvastatin were not statistically significant ( $p > 0.05$ ). As guidelines for geriatric patients at Phramongkutkiao Hospital, morning and evening dosing of 10-mg simvastatin would be equally effective, safe, and improve patient's drug compliance. Further studies are required to determine the effects of simvastatin with several doses or in different groups of patients in order to utilize the drug properly.

Department..... Pharmacy.....Student's signature.....

Field of study.....Clinical Pharmacy.....Advisor's signature.....

Academic year.....2004.....Co-advisor's signature.....

## กิตติกรรมประกาศ

ในการวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้รับความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจากบุคคลและหน่วยงานต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วิณีจ วิณีจวัจนะ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และ พันโทนายแพทย์เฉลิมชาติ วรรณพฤกษ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ได้กรุณาให้คำชี้แนะ และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างมากต่อการวิจัย ผู้วิจัยขอขอบพระคุณคณะกรรมการพิจารณา โครงร่างวิทยานิพนธ์และการสอบวิทยานิพนธ์ที่ได้ให้คำแนะนำในการแก้ไขวิทยานิพนธ์ให้ถูกต้อง และสมบูรณ์ รวมทั้งอาจารย์ทุกท่านในโครงการจัดตั้งภาควิชาเภสัชกรรมคลินิกที่ได้ส่งเสริมและ สนับสนุนด้านต่างๆ ด้วยดีตลอดมา

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้ป่วยนอกสูงอายุทุกท่านที่เข้าร่วมการวิจัยและให้ความร่วมมือ เป็นอย่างดีในการให้ข้อมูลในการวิจัย รวมทั้งคณะแพทย์ เภสัชกร พยาบาลและเจ้าหน้าที่ทุกท่าน ในคลินิกผู้สูงอายุ แผนกเภสัชกรรมผู้ป่วยนอกและแผนกเวชระเบียนและสถิติ โรงพยาบาล พระมงกุฎเกล้าที่ให้ความช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลของผู้ป่วย สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอขอบคุณครอบครัวและเพื่อนๆ ที่ให้กำลังใจ ช่วยเหลือและสนับสนุนผู้วิจัยตลอดช่วงเวลา ที่ดำเนินการวิจัยจนวิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงลงได้ด้วยดี

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ฎ
รายการคำย่อ.....	ฏ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.3 สมมติฐานการวิจัย.....	4
1.4 ความสำคัญของการวิจัย.....	4
1.5 ขอบเขตและข้อจำกัดของการวิจัย.....	4
1.6 คำนียามศัพท์เฉพาะ.....	5
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	8
2.1 กาลเกสัชบำบัด.....	8
2.2 ภาวะผิดปกติของไขมันในเลือด.....	16
2.3 ยาลดไขมันกลุ่มสแตติน.....	28
3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	32
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	32
3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	32
3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	34
3.4 ขั้นตอนดำเนินการวิจัย.....	35
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	38

	หน้า
4 ผลการวิจัยและอภิปรายผล.....	40
4.1 ลักษณะของกลุ่มผู้ป่วย.....	40
4.2 ประสิทธิภาพของยาซิมวาสทาตินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็น.....	51
4.3 ความปลอดภัยของยาซิมวาสทาตินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็น.....	56
4.4 ความร่วมมือในการใช้ยาซิมวาสทาตินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็น.....	61
5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	65
รายการอ้างอิง.....	70
ภาคผนวก.....	77
ภาคผนวก ก เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย.....	78
ภาคผนวก ข หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย.....	84
ภาคผนวก ค แบบเก็บข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาซิมวาสทาตินที่ให้ในเวลาเช้ากับเวลาเย็นในผู้ป่วยนอกสูงอายุโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า.....	85
ภาคผนวก ง สมุดบันทึกการใช้ยาซิมวาสทาตินของผู้ป่วยนอกสูงอายุโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า.....	87
ภาคผนวก จ แผ่นพับให้ความรู้เรื่องภาวะผิดปกติของไขมันในเลือด.....	91
ภาคผนวก ฉ แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาซิมวาสทาตินของคณะกรรมการอาหารและยา.....	93
ภาคผนวก ช แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาซิมวาสทาตินของ Naranjo's Algorithm.....	94
ภาคผนวก ซ อันตรกิริยาของยาซิมวาสทาตินกับยาอื่นๆ.....	95
ภาคผนวก ฌ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาซิมวาสทาติน.....	97
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	98



## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. รายชื่อยาที่มีรายงานว่ามีความผันแปรของผลการตอบสนอง ทางการรักษาตามเวลาในช่วง 1 วัน.....	10
2. รายชื่อยาที่มีรายงานว่ามีความผันแปรทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ ตามเวลาในช่วง 1 วัน.....	12
3. การแบ่งชนิดและคุณสมบัติของไลโปโปรตีนในพลาสมา.....	17
4. เกณฑ์การประเมินระดับ LDL, TC และ HDL ตามแนวทางของ NCEP (ATP III).....	19
5. เกณฑ์การประเมินระดับไตรกลีเซอไรด์ตามแนวทางของ NCEP (ATP III).....	19
6. เกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะเมแทบอลิกซินโดรมตามแนวทาง ของ NCEP (ATP III).....	20
7. การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ภายใน 10 ปี.....	24
8. แนวทางการรักษาภาวะผิดปกติของไขมันในเลือด ตาม NCEP (ATP III).....	26
9. เป้าหมายในการลดระดับไตรกลีเซอไรด์.....	27
10. ระดับเป้าหมาย Non-HDL ที่กำหนดตามความเสี่ยงของผู้ป่วย.....	27
11. ประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ของยาลดไขมัน ในเลือดกลุ่มสแตติน.....	29
12. คุณสมบัติทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาลดไขมัน ในเลือดกลุ่มสแตติน.....	29
13. การศึกษาผลทางคลินิกของยากกลุ่มสแตตินเพื่อป้องกัน การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิ.....	30
14. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย.....	41
15. ข้อมูลโรคร่วมอื่นๆ ของผู้ป่วยที่มีภาวะผิดปกติของไขมันในเลือด.....	43

ตารางที่	หน้า
16. ข้อมูลการใช้ยาอื่นๆ ร่วมกับยาซิมวาสทาทินของผู้ป่วย.....	44
17. จำนวนผู้ป่วยแยกตามจำนวนปัจจัยเสี่ยงในการเกิด โรคหลอดเลือดหัวใจและระดับเป้าหมาย LDL-C .....	49
18. ระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วย.....	52
19. การควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย.....	57
20. ความปลอดภัยของยาซิมวาสทาทินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็น.....	58
21. การประเมินผลของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น.....	59
22. ความร่วมมือในการใช้ยาซิมวาสทาทินของผู้ป่วย.....	62



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญภาพ

รูปที่	หน้า
1. แผนภูมิของนาฬิกา 24 ชั่วโมงซึ่งแสดงระดับการทำงาน สูงสุดของร่างกายในแง่สรีรวิทยาและชีวเคมี.....	9
2. แผนภูมิของนาฬิกา 24 ชั่วโมงซึ่งแสดงอาการของโรคที่ พบได้บ่อยหรือมีความรุนแรง.....	9
3. การทำงานของระบบต่างๆ ในร่างกายที่มีความผันแปรตาม เวลาใน 1 วันมีผลทำให้เกิดความผันแปรทางด้านเภสัชจลนศาสตร์.....	13
4. การดำเนินการวิจัย.....	37
5. จำนวนผู้ป่วยแยกตามปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรค หลอดเลือดหัวใจของผู้ป่วย.....	50
6. จำนวนผู้ป่วยแยกตามระดับเป้าหมาย LDL-C ของผู้ป่วย.....	50
7. ระดับ LDL-C ในแต่ละกลุ่มตัวอย่าง.....	54
8. ระดับ TC ในแต่ละกลุ่มตัวอย่าง.....	54
9. ระดับ HDL-C ในแต่ละกลุ่มตัวอย่าง.....	55
10. ระดับ TG ในแต่ละกลุ่มตัวอย่าง.....	55
11. การควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายในแต่ละกลุ่มตัวอย่าง.....	57
12. จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาซิมวาสทาทิน.....	59
13. จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยลืมนับรับประทานยาเมื่อทำการ ติดตามผลสัปดาห์ที่ 12.....	63
14. จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยลืมนับรับประทานยาเมื่อทำการ ติดตามผลสัปดาห์ที่ 0 และ 12.....	63

## รายการคำย่อ

มก./ดล.	=	มิลลิกรัม/เดซิลิตร
มม.ปรอท	=	มิลลิเมตรปรอท
ALT	=	alanine transaminase
AST	=	aspartate transaminase
ATP	=	Adult Treatment Panel
BMI	=	body mass index
CHD	=	coronary heart disease
CK	=	creatinine kinase
gm/dL	=	gram per decilitre
HDL-C	=	high density lipoprotein-cholesterol
HMG-CoA	=	3-Hydroxy-3-Methyl Glutaryl Coenzyme A
IDL-C	=	intermediate density lipoprotein- cholesterol
LDL-C	=	low density lipoprotein-cholesterol
mg	=	milligram
mg/dL	=	milligram per decilitre
ml/min	=	milliliter per minute
mmol/L	=	millimole per litre
NCEP	=	National Cholesterol Education Program
TC	=	total cholesterol
TG	=	triglyceride
TLC	=	therapeutic lifestyle change
U/L	=	unit per litre
ULN	=	upper limit of normal
VLDL-C	=	very low density lipoprotein-cholesterol

# บทที่ 1

## บทนำ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ยาซีมาวาสทาทินซึ่งเป็นยาลดไขมันในเลือดที่ใช้กันอย่างกว้างขวางเพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจทั้งระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิ ในบทนี้จะเริ่มกล่าวถึงความเป็นมาของปัญหา วัตถุประสงค์การวิจัย สมมติฐานการวิจัย ความสำคัญของการวิจัย ขอบเขตและข้อจำกัดของการวิจัยและคำนิยามศัพท์เฉพาะ ซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

### 1.1 ความเป็นมาของปัญหา

ในปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยด้วยยาโดยพิจารณาถึงเวลาที่ใช้ยาร่วมกับปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อการรักษา เช่น ชนิดของยา รูปแบบยา ความร่วมมือในการใช้ยา การเกิดอันตรกิริยาของยาและจังหวะชีวภาพ (biological rhythm) เป็นต้น ซึ่งเรียกว่า กาลเภสัชบำบัด (chronopharmacotherapy) มีความสำคัญมากขึ้นเรื่อยๆ (1-2) เนื่องจากร่างกายของมนุษย์มีระบบการทำงานผันแปรเป็นจังหวะตามเวลาในแต่ละวัน (circadian rhythm) และโรคหรืออาการแสดงของโรคก็มีความผันแปรตามเวลาเช่นเดียวกัน เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคความดันเลือดสูงและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เป็นต้น มักมีอาการแสดงตอนเช้าภายหลังจากตื่นนอน ดังนั้นการใช้ยาบางชนิดในเวลาที่แตกต่างกัน เช่น ยาลดไขมันในเลือด ยารักษาโรคความดันเลือดสูงและยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ เป็นต้น จะทำให้เกิดความแตกต่างในด้านประสิทธิผลของการรักษา (efficacy) ความปลอดภัย (safety) และผลทางด้าน กาลเภสัชจลนศาสตร์ (chronopharmacokinetics) เนื่องจากจากร่างกายมีความผันแปรทาง สรีรวิทยา ชีวเคมี พยาธิวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์เป็นจังหวะตามเวลา (3-5)

ภาวะผิดปกติของไขมันในเลือด (dyslipidemia) ซึ่งรวมถึงระดับคอเลสเตอรอลรวม (total cholesterol, TC) หรือระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) ในเลือดสูง ระดับเอชดีแอลคอเลสเตอรอล (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) ในเลือดต่ำและระดับไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride, TG) ในเลือดสูง จัดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease, CHD) ซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญ

ของประชากรทั่วโลก (6-8) National Cholesterol Education Program (NCEP) กำหนดแนวทางในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ใหญ่เป็นครั้งที่ 3 (Adult Treatment Panel, ATP III) ในปี พ.ศ. 2544 โดยมีหลักการให้ลดระดับ LDL-C ตามเป้าหมายที่กำหนดขึ้นตามความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจหรือลดอัตราการตายในผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C สูงทั้งที่ไม่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งเรียกว่า “การป้องกันระดับปฐมภูมิ” (primary prevention) หรือมีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อนซึ่งเรียกว่า “การป้องกันระดับทุติยภูมิ” (secondary prevention) การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงตามแนวทางของ NCEP (ATP III) ประกอบด้วยวิธีการที่ไม่ใช้ยาหรือการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต (therapeutic lifestyle change, TLC) และการใช้ยาลดไขมันในเลือด

ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม 3-Hydroxy-3-Methyl Glutaryl Coenzyme A (HMG- CoA) Reductase Inhibitors หรือที่รู้จักกันดีว่า กลุ่มสแตติน “Statins” จัดเป็นยากลุ่มที่มีประสิทธิผลดีในการลดระดับ LDL-C (ลดลงประมาณ 25-50 %) ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ นอกจากนี้ยากกลุ่มสแตตินยังมีคุณสมบัติอื่นๆ ที่ไม่ใช่ผลต่อการลดไขมันในเลือด เช่น การต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant effects) และต้านการเกิดลิ่มเลือด (antithrombotic effects) เป็นต้น ยากลุ่มสแตตินจึงจัดเป็นยากลุ่มแรกๆ ที่แนะนำให้ใช้ในภาวะไขมันในเลือดสูงเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจทั้งระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิ (6-9) ยากลุ่มสแตตินในปัจจุบันมีหลายชนิด ได้แก่ Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Fluvastatin และ Rosuvastatin เป็นต้น ยาแต่ละชนิดมีคุณสมบัติในการลดระดับไขมันในเลือดที่แตกต่างกันจากการศึกษา (9-10) ที่ผ่านมามีพบว่า Simvastatin, Atorvastatin และ Rosuvastatin เป็นยาในกลุ่มสแตตินที่มีคุณสมบัติในการลดระดับไขมันในเลือดได้ดี

ซิมวาสทาติน (Simvastatin) เป็นยาในกลุ่มสแตตินในรุ่นแรกๆ ซึ่งใช้สำหรับลดไขมันในเลือดเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจทั้งระดับปฐมภูมิและระดับทุติยภูมิอย่างกว้างขวาง (9,11-13) ในประเทศไทยพบว่ากลุ่มโรคไม่ติดต่อที่เป็นโรคเรื้อรัง 5 อันดับแรก (14-15) ได้แก่ โรคปวดข้อและปวดหลังเรื้อรัง โรคความดันเลือดสูง โรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดอุดตันเรื้อรัง ภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงและโรคหลอดเลือดหัวใจ จัดเป็นปัญหาด้านสุขภาพที่สำคัญของผู้สูงอายุ การให้ยาซิมวาสทาตินเพื่อรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงของผู้สูงอายุต้องมีความระมัดระวังเป็นพิเศษเนื่องจากผู้สูงอายุมีระบบการทำงานของอวัยวะต่างๆ ในร่างกายที่เสื่อมลงทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งทางด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ นอกจากนี้โรคร่วม

หรือการใช้ยาอื่นๆ ของผู้สูงอายุอาจส่งผลต่อการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงด้วยยาซิมวาสทาทิน ในผู้สูงอายุได้ และเนื่องจากผู้ป่วยต้องใช้ยาต่อเนื่องเป็นเวลานานทำให้มูลค่าการใช้ยามาก การให้ยาซิมวาสทาทินในผู้สูงอายุจึงควรพิจารณาในด้านประสิทธิผล ความปลอดภัยและความคุ้มค่าของการให้ยา (9,16-18) เมื่อนำหลักการด้านเภสัชบำบัดมาใช้ในการเลือกเวลาที่เหมาะสมในการให้ยาซิมวาสทาทินจะทำให้เกิดประสิทธิผลและความคุ้มค่าจากยามากยิ่งขึ้น (19-20) กล่าวคือ การสังเคราะห์คอเลสเตอรอลเกิดขึ้นสูงสุดในช่วงเวลายืนหรือกลางคืน การให้ผู้ป่วยรับประทานยาซิมวาสทาทินซึ่งเป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น (ประมาณ 1-3 ชั่วโมง) หลังอาหารเย็นหรือก่อนนอนจะทำให้เกิดประสิทธิผลทางการรักษาที่ดี

อย่างไรก็ตามผู้ป่วยสูงอายุส่วนใหญ่ซึ่งมีโรคร่วมหลายชนิดต้องให้ยาในเวลาเช้าทำให้การใช้ยาซิมวาสทาทินในผู้สูงอายุในเวลาเย็นเพียงอย่างเดียวอาจเกิดความไม่สะดวกหรือทำให้ความร่วมมือในการใช้ยาลดลง การศึกษาทางด้านเภสัชบำบัดยาซิมวาสทาทินที่ผ่านมา (5,19-20) ทั้งหมดทำในต่างประเทศและยังไม่มีการศึกษาในผู้สูงอายุโดยตรง รวมทั้งยังไม่มีงานวิจัยที่สามารถนำมาใช้ยืนยันอย่างชัดเจนว่าแนวทางเภสัชบำบัดมีผลทางเวชปฏิบัติอย่างแท้จริง ดังนั้นการวิจัยนี้จึงต้องการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาซิมวาสทาทินที่ให้ในเวลาเช้ากับเวลาเย็นในผู้ป่วยสูงอายุ ผลการวิจัยที่ได้จะสามารถนำไปใช้เป็นแนวทางในการให้ยาซิมวาสทาทินแก่ผู้สูงอายุเพื่อให้เกิดประสิทธิผลและความปลอดภัยมากขึ้น

## 1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ คือ

1. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาซิมวาสทาทินในการลดระดับไขมันในเลือด (ระดับคอเลสเตอรอลรวม แอลดีแอลคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์) และการเพิ่มระดับเฮชดีแอลคอเลสเตอรอล โดยการให้ยาในเวลาเช้ากับเวลาเย็นในผู้ป่วยนอกสูงอายุที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง
2. เพื่อเปรียบเทียบความปลอดภัยและความร่วมมือในการให้ยาซิมวาสทาทินที่ให้ในเวลาเช้ากับเวลาเย็นในผู้ป่วยนอกสูงอายุที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง

### 1.3 สมมติฐานการวิจัย

ในการวิจัยนี้ได้กำหนดสมมติฐานการวิจัยเพื่อให้สอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของการวิจัย ดังนี้ คือ

- 1) ประสิทธิภาพของยาซิมวาสทาตินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็นในผู้ป่วยนอกสูงอายุไม่มีความแตกต่างกัน
- 2) ความปลอดภัยของยาซิมวาสทาตินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็นในผู้ป่วยนอกสูงอายุไม่มีความแตกต่างกัน
- 3) ความร่วมมือในการใช้ยาซิมวาสทาตินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็นในผู้ป่วยนอกสูงอายุมีความแตกต่างกัน

### 1.4 ความสำคัญของการวิจัย

การวิจัยนี้ได้ข้อมูลด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัยและความร่วมมือในการใช้ยาซิมวาสทาตินของผู้ป่วยสูงอายุในเวลาเช้ากับเวลาเย็นเพื่อรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงซึ่งสามารถนำไปใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงได้อย่างเหมาะสมยิ่งขึ้น กล่าวคือ ผู้ป่วยสูงอายุมักมีภาวะไขมันในเลือดสูงร่วมกับโรคแทรกซ้อนอื่นๆ การใช้ยาซิมวาสทาตินในเวลาเช้าร่วมกับยาต่างๆ ที่ใช้รักษาโรคอื่นอาจช่วยทำให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยามากขึ้นโดยที่ยังมีประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ยา

### 1.5 ขอบเขตและข้อจำกัดของการวิจัย

การศึกษาทั้งหมดจะดำเนินงานเฉพาะที่แผนกคลินิกผู้สูงอายุ แผนกเภสัชกรรมผู้ป่วยนอกและแผนกเวชระเบียนและสถิติ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เนื่องจากเป็นหน่วยงานที่มีความพร้อมด้านบุคลากรเฉพาะทางเช่น แพทย์เวชศาสตร์ผู้สูงอายุและพยาบาลผู้สูงอายุ เป็นต้น และมีสถานที่ที่เหมาะสมสำหรับการเก็บข้อมูล นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีและมีความสะดวกในการประสานงานต่างๆ โดยที่มีการศึกษาในช่วงเดือนเมษายน 2547 – เมษายน 2548 รวมเป็นระยะเวลา 13 เดือนซึ่งครอบคลุมถึงการเตรียมการวิจัย การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยและติดตามผลการใช้ยาซิมวาสทาติน



ข้อจำกัดของการวิจัยนี้ คือ ผู้วิจัยไม่สามารถลดอคติ (biases) และควบคุมตัวแปรกวน (confounding factors) บางประการได้ เช่น

1. อคติจากการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ากลุ่ม (allocation bias) แม้ว่าผู้ป่วยบางคนจะได้รับ การจัดเข้ากลุ่มแบบสุ่ม (randomization) ให้เข้ากลุ่มทดลองหรือกลุ่มควบคุมแต่ปฏิเสธการเข้า กลุ่มดังกล่าว ผู้วิจัยจึงจัดผู้ป่วยนั้นเข้ากลุ่มที่เลือกตามความสมัครใจ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับ ยาซิมาวาสทาทินในเวลาเช้ามีจำนวนน้อยเนื่องจาก กองเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าได้ กำหนดการพิมพ์ผลลากยาซิมาวาสทาทินและยาอื่นๆ ในกลุ่มสแตตินให้รับประทานเวลาเย็นในกรณี ที่แพทย์ไม่ได้ระบุเวลาในการรับประทานยาในกลุ่มนี้ไว้ในใบสั่งยา ดังนั้นจึงต้องจัดผู้ป่วยที่ได้รับยาใน เวลาเย็นบางส่วนเข้ากลุ่มที่ได้รับยาในเวลาเช้าโดยการเตรียมผู้ป่วยให้ใช้ยาในเวลาเช้าอย่างน้อย 8 สัปดาห์ เพื่อให้ได้จำนวนผู้ป่วยที่รับประทานยาซิมาวาสทาทินครั้งล่าสุดในเวลาเช้าและเย็นครบ กลุ่มละ 40 คน และแบ่งกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวแบบสุ่มต่อไป

2. อคติจากการวัดผลและเก็บข้อมูล (measurement bias) เป็นแบบเปิดเผยให้ผู้ป่วย ทราบวิธีการเก็บข้อมูล (open-label) เนื่องจากไม่มีความจำเป็นต้องเก็บข้อมูลแบบ double-blind เพราะผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ ระดับไขมันในเลือดซึ่งสามารถแสดงผลทางห้องปฏิบัติการ ได้โดยตรง อย่างไรก็ตามถ้ารูปแบบการเก็บข้อมูลเป็นแบบ double-blind จะทำให้การเก็บข้อมูล ถูกต้องและสมบูรณ์มากยิ่งขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งข้อมูลที่ต้องสัมภาษณ์จากผู้ป่วย เช่น อาการ ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาและความร่วมมือในการใช้ยา เป็นต้น

3. ตัวแปรกวนที่ส่งผลต่อการวิจัยครั้งนี้ เช่น การรับประทานอาหาร การออกกำลังกาย และภาวะความเจ็บป่วยของผู้ป่วยระหว่างการศึกษ ผู้วิจัยได้แนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานอาหาร และออกกำลังกายตามที่เคยปฏิบัติมา แต่ไม่ได้กำหนดวิธีการปฏิบัติตัวอย่างเคร่งครัดทำให้ผู้ป่วย บางคนมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นและระดับไขมันในเลือดเปลี่ยนแปลงไปจากภาวะปกติ หรือในกรณีที่ ผู้ป่วยมีโรคที่เกิดเฉียบพลัน เช่น การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจและมีความเครียด เป็นต้น อาจ ทำให้เมแทบอลิซึมของไขมันเปลี่ยนแปลงไปด้วยเช่นเดียวกัน

## 1.6 คำนิยามศัพท์เฉพาะ

**ผู้ป่วยนอกสูงอายุโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า** หมายถึง ผู้ป่วยนอกสูงอายุซึ่งได้รับ คัดเลือกตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าทำการวิจัย (ดูรายละเอียดในหัวข้อการคัดเลือก กลุ่มตัวอย่าง) ที่มาพบแพทย์ที่คลินิกผู้สูงอายุ กองอุบัติเหตุและเวชกรรมฉุกเฉิน โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ในระหว่างเดือนกันยายน 2547 - มีนาคม 2548

**ประสิทธิผลของยา** (efficacy) หมายถึง ผลการตอบสนองต่อการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงด้วยยาซิมวาสทาทินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็นของผู้ป่วยสูงอายุ เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ซึ่งเป็นระยะเวลาที่เหมาะสมในการวัดประสิทธิผล (20) โดยการประเมินระดับไขมันในเลือด (TC, LDL-C, TG และ HDL-C) จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและประเมินการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิโดยใช้ระดับเป้าหมาย LDL-C ตามแนวทางของ NCEP (ATP III) ดังนี้ (6)

- 1) กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (high-risk group) คือผู้ที่ เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจหรือมีความเสี่ยงเท่ากับโรคหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่ โรคหลอดเลือดแดงแข็งอื่นๆ และโรคเบาหวาน เป็นต้น (มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี มากกว่า ร้อยละ 20) มีระดับเป้าหมาย LDL-C น้อยกว่า 100 มก./ดล.
- 2) กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงปานกลาง (moderately high-risk group) คือผู้ที่มีจำนวนปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป (มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี ร้อยละ 10-20) มีระดับเป้าหมาย LDL-C น้อยกว่า 130 มก./ดล.
- 3) กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ (low-risk group) คือผู้ที่มีจำนวนปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจน้อยกว่า 2 ข้อ มีระดับเป้าหมาย LDL-C น้อยกว่า 160 มก./ดล.

**ความปลอดภัยของยา** (safety) หมายถึง ความปลอดภัยจากการรักษาด้วยยาซิมวาสทาทินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็นเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ซึ่งประเมินจากข้อมูลดังนี้

- 1) ผลการซักประวัติและตรวจร่างกายทั่วไปโดยแพทย์
- 2) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ระดับเอนไซม์ Aspartate transaminase (AST) และ Alanine transaminase (ALT) มากกว่า 3 เท่าของค่าบนปกติ หรือ Creatine kinase (CK) มากกว่า 10 เท่าของค่าบนปกติ (6,10,21)
- 3) ผลการประเมินความสัมพันธ์เชิงเหตุผลระหว่างยาที่ใช้และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นโดยวิธีการประเมินของคณะกรรมการอาหารและยา (อ.ย.) และ Naranjo's Algorithm (21-22)

**ความร่วมมือในการใช้ยา** (medication compliance) หมายถึง การที่ผู้ป่วยปฏิบัติตามแผนการใช้ยาที่แพทย์หรือเภสัชกรแนะนำ ซึ่งสามารถประเมินได้จากจำนวนเม็ดยาหรือจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยลืมนับรับประทานยาซึมวาสทาทิน (23) ความร่วมมือในการใช้ยา แบ่งเป็น 3 ระดับ คือ

- 1) ความร่วมมือในการใช้ยามาก หมายถึง การที่ผู้ป่วยลืมนับรับประทานยาน้อยกว่า 3 ครั้งใน 12 สัปดาห์
- 2) ความร่วมมือในการใช้ยาปานกลาง หมายถึง การที่ผู้ป่วยลืมนับรับประทานยาตั้งแต่ 3 - 12 ครั้งใน 12 สัปดาห์
- 3) ความร่วมมือในการใช้น้อย หมายถึง การที่ผู้ป่วยลืมนับรับประทานยามากกว่า 12 ครั้งใน 12 สัปดาห์

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่า การวิจัยนี้จะต้องอาศัยการทบทวนและประเมินเอกสารต่างๆ ทั้งจากงานวิจัยและตำราต่างๆ ซึ่งได้มีการรายงานหรือจัดพิมพ์มาแล้ว รายละเอียดของเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องจะแสดงในบทที่ 2 ต่อไป

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

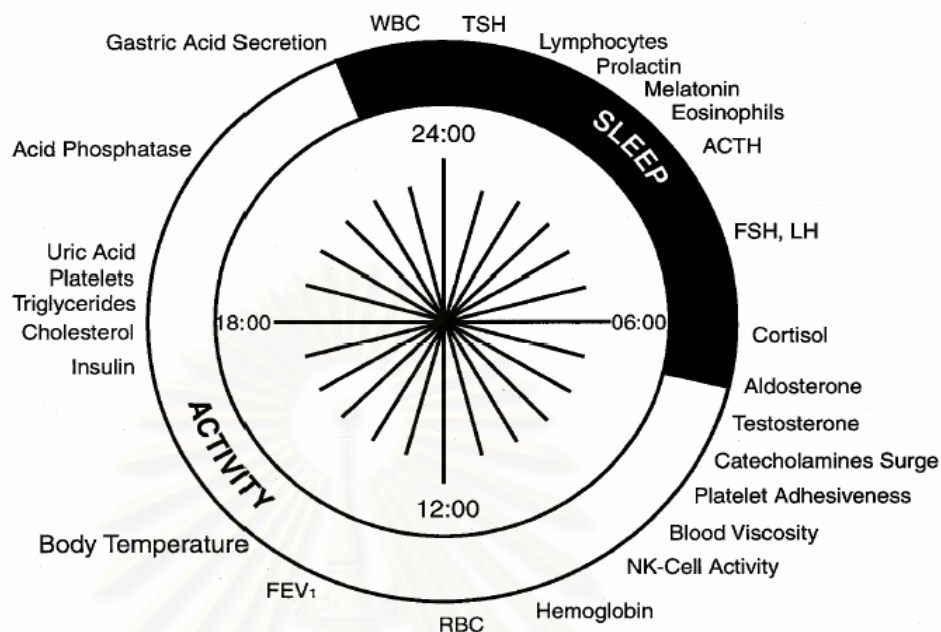
การวิจัยนี้มีเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง คือ กาลเภสัชบำบัด ภาวะผิดปกติของไขมันในเลือดและยาลดไขมันกลุ่มสแตติน ซึ่งการทบทวนเอกสารเหล่านี้จะช่วยทำให้การตั้งคำถามและสมมติฐานการวิจัยมีความถูกต้องและชัดเจนมากยิ่งขึ้น รายละเอียดของการทบทวนเอกสารมีดังนี้

#### 2.1 กาลเภสัชบำบัด

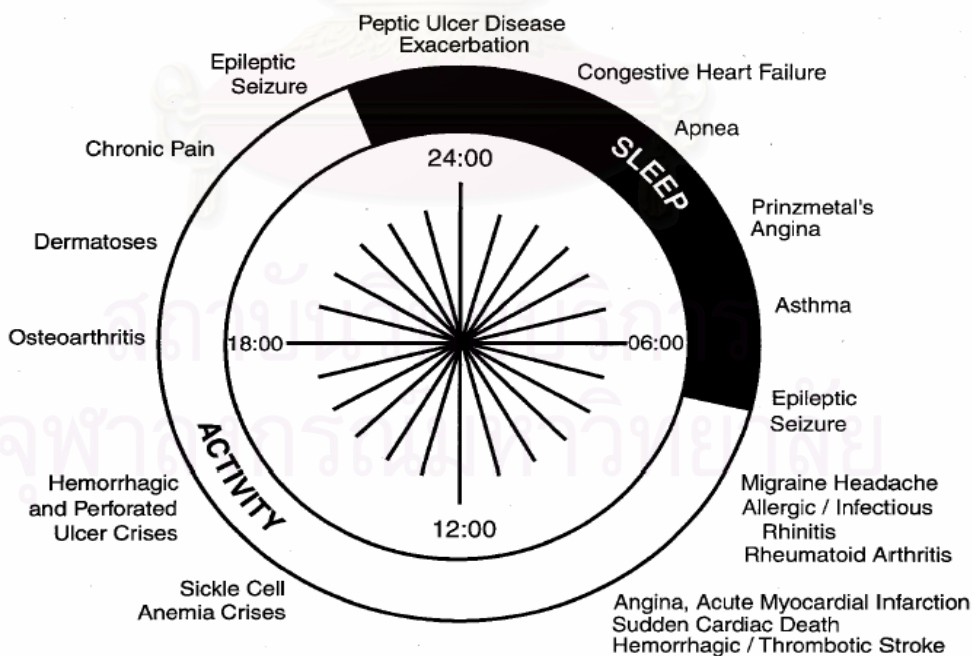
ในปัจจุบันมีการศึกษาจำนวนมาก (1-4) ที่ชี้ว่าระบบการทำงานในระดับต่างๆ ของร่างกายมีความผันแปรเป็นจังหวะไปตามช่วงเวลาต่างๆ เช่น ในช่วง 1 วัน (circadian rhythms; circadian หมายถึง 24 ชั่วโมง) ในช่วง 7 วัน (circaseptan rhythms) และในช่วง 1 ปี (circannual rhythms) เป็นต้น โดยส่วนใหญ่ร่างกายมนุษย์มีระบบการทำงานในลักษณะที่เป็น circadian rhythms จึงพบว่ามี ความผันแปรทาง ชีวเคมี สรีรวิทยาและพฤติกรรมไปตามเวลาต่างๆ ในช่วง 24 ชั่วโมง (3) (รูปที่ 1) และเมื่อมีการศึกษาทางระบาดวิทยาจะพบว่าพยาธิสภาพและอาการแสดงของโรคมีลักษณะที่เป็น circadian rhythms เช่นกัน (3) ดังแสดงในรูปที่ 2

นอกจากจะพบความผันแปรตามเวลาของชีวเคมี สรีรวิทยา และพยาธิสภาพของโรคแล้ว ยังมีการศึกษาทางคลินิกจำนวนมากที่รายงานถึงความผันแปรทางเภสัชวิทยาทั้งด้านเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ตามเวลาในช่วง 1 วันของยาชนิดต่างๆ (4) (ตารางที่ 1 และ 2) และพบว่ากระบวนการต่างๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้แก่การดูดซึมยา การกระจายยา การเปลี่ยนแปลงยาและการขจัดยาออกจากร่างกายนั้นมีความผันแปรตามเวลาในช่วง 1 วันซึ่งเรียกว่า กาลเภสัชจลนศาสตร์ (chronopharmacokinetics) (3) (รูปที่ 3) ทำให้การบริหารยาในเวลาที่แตกต่างกันจะเกิดผลการตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกันทั้งในด้านประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (4,24)

กาลเภสัชบำบัด (chronopharmacotherapy หรือ timed drug therapy) เป็นการรักษาโรคด้วยยาโดยพิจารณาถึงเวลาในการให้ยาร่วมกับปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ ชนิดของยา การบริหารยา



รูปที่ 1 แผนภูมิของนาฬิกา 24 ชั่วโมงซึ่งแสดงระดับการทำงานสูงสุดของร่างกายในแง่สรีรวิทยา และชีวเคมี (ที่มา: Yakugaku Zasshi 122 (2002): 1059-1080.)



รูปที่ 2 แผนภูมิของนาฬิกา 24 ชั่วโมงซึ่งแสดงอาการของโรคที่พบได้บ่อยหรือมีความรุนแรง (ที่มา: Yakugaku Zasshi 122 (2002): 1059-1080.)

ตารางที่ 1 รายชื่อยาที่มีรายงานว่ามีความผันแปรของผลการตอบสนองทางการรักษาตามเวลา ในช่วง 1 วัน (ที่มา: Pharmacol Res 33 (1996): 107-115.)

<u>Cardiovascular active drugs</u>	<u>Others</u>
<b><math>\beta</math>-blockers</b>	Clonidine
Acebutolol	Prazosin
Atenolol	Phentolamine
Labetolol	Sodium nitroprusside
Metoprolol	<b><u>Anticancer drugs</u></b>
Nadolol	Cisplatin
Pindolol	Folinic acid
Propranolol	Doxorubicin
Carvedilol	Methotrexate
Timolol (IOP)	Busulphan
<b><math>\beta</math>-agonists</b>	Combinations
Midodrine	<b><u>Antiasthmatic drugs</u></b>
Terbutaline (IOP)	Theophylline
Adrenaline (IOP)	Aminophylline
<b>Calcium channel blockers</b>	Terbutaline
Amlodipine	Bambuterol
Nifedipine	Methylprednisolone
Diltiazem	Dexamethasone
Nicardipine	Budesonide
Verapamil	<b><u>Psychotropic drugs</u></b>
<b>ACE inhibitors</b>	Diazepam
Captopril	Haloperidol
Perindopril	Phenylpropanolamine
Enalapril	Caffeine
Lisinopril	Clomipramine
<b>AT<sub>1</sub>-receptor antagonists</b>	<b><u>H<sub>1</sub>-antihistamines</u></b>
Losartan	Terfenadine
<b>Diuretics</b>	Cyproheptadine
Hydrochlorothiazide	<b><u>Ophthalmology</u></b>
Furosemide	Terbutaline
<b>Organic nitrates</b>	Timolol
Isosorbide-dinitrate	Isoprenaline

ตารางที่ 1 รายชื่อยาที่มีรายงานว่ามีความผันแปรของผลการตอบสนองทางการรักษาตามเวลา ในช่วง 1 วัน (ต่อ)

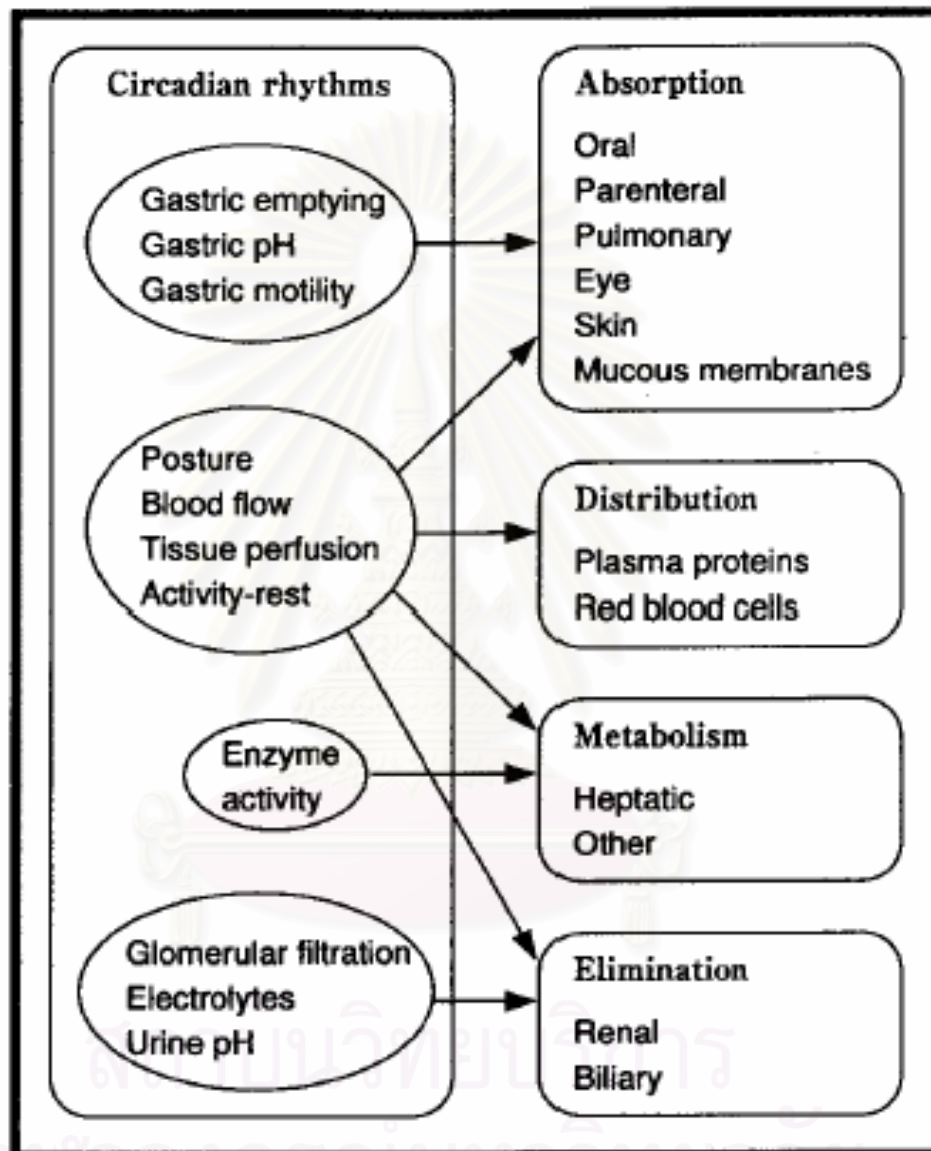
<u>NSAIDs, general and local</u>	<u>Endocrinology-</u>
<u>anaesthetics and opioids</u>	<u>gastroenterology</u>
Acetylsalicylic acid	Prednisone
Ibuprofen	ACTH
Ketoprofen	Insulin
Metamizole	Tolbutamide
Paracetamol	Glucose
Tenoxicam	Bezafibrate
Piroxicam	Clofibrate
Indomethacin	<b>Simvastatin</b>
Carticaine	Omeprazole
Lidocaine	Lansoprazole
Mepivacaine	<u>H<sub>2</sub>-blockers</u>
Morphine	Cimetidine
Fentanyl	Famotidine
Narcotic analgesics	Ranitidine
Halothane	Roxatidine

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2 รายชื่อยาที่มีรายงานว่ามีความผันแปรทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ตามเวลาในช่วง 1 วัน  
(ที่มา: Pharmacol Res 33 (1996): 107-115.)

<b>Cardiovascular active drugs</b>	<b>Antiasthmatic drugs</b>
<b><math>\beta</math>-blockers</b>	Aminophylline
Arotinolol ( $\alpha, \beta$ -blocker)	Theophylline
Atenolol	Terbutaline
Propranolol	Prednisolone
<b>Calcium channel blockers</b>	<b>NSAIDs, local anaesthetics</b>
Nifedipine	Acetylsalicylic acid
Diltiazem	Indomethacin
Nitrendipine	Ketoprofen
Verapamil	Diclofenac
<b>Organic nitrates</b>	Naproxen
Isosorbide-dinitrate	Sulindac
<b>ACE inhibitors</b>	Ibuprofen
Enalapril	Paracetamol
<b>Others</b>	Lidocaine
Digoxin	Bupivacaine
Potassium chloride	<b>Anticancer drugs</b>
Dipyridamol	Cisplatin
<b>Psychotropic drugs</b>	Doxorubicine
Diazepam	5-Fluorouracil
Lorazepam	Cyclosporine
Midazolam	Methotrexate
Temazepam	Busulphan
Melatonin	Mercaptopurine
Amitriptyline	<b>Opioids</b>
Nortriptyline	Tramadol
Lithium	<b>Antibacterial agents</b>
Haloperidol	Amikacin
Carbamazepine	Ampicillin
Phenytoin	Griseofulvin
Valproic acid	Vancomycin
Levodopa	<b>Gastroenterology</b>
<b>Miscellaneous</b>	Cimetidine
Ethanol	Omeprazole





รูปที่ 3 การทำงานของระบบต่างๆ ในร่างกายที่มีความผันแปรตามเวลาใน 1 วันมีผลทำให้เกิดความผันแปรทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ (ที่มา: Yakugaku Zasshi 122 (2002): 1059-1080.)

รูปแบบของยาและ circadian rhythm เพื่อให้เกิดประสิทธิผลในการรักษาด้วยยาสูงสุดและเกิดอันตรายต่อผู้ใช้ยาน้อยที่สุด (1,25)

กาลเภสัชบำบัดต้องอาศัยหลักวิชาต่างๆ เช่น กาลเภสัชจลนศาสตร์ (chronopharmacokinetics) กาลเภสัชวิทยา (chronopharmacology) กาลพยาธิวิทยา (chronopathology) และกาลชีววิทยา (chronobiology) เป็นต้น ดังนั้นการคัดเลือกยาที่จะนำมาศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยเมื่อให้ยาในเวลาที่แตกต่างกันจะต้องพิจารณาถึงความเหมาะสมในด้านประโยชน์ที่จะได้รับและค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น รวมทั้งกลุ่มยาที่มีลักษณะพิเศษ (2,26) ดังนี้คือ

1. ยาที่ให้ผลทางการรักษาหรืออาการไม่พึงประสงค์ที่ผันแปรตามเวลาอย่างชัดเจน เช่น ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs) เป็นต้น
2. ยาที่มีช่วงในการรักษาแคบ (narrow-therapeutic-range drug) และระดับยาในเลือดมีความสัมพันธ์กับผลการรักษาและพิษของยา เช่น theophylline เป็นต้น
3. ยาที่มีรูปแบบเฉพาะ เช่น ยาที่ออกฤทธิ์เนิ่นหรือมีค่าครึ่งชีวิตยาวซึ่งจำเป็นต้องให้ยาแบบวันละครั้ง เป็นต้น
4. ยาที่ใช้รักษาโรคหรือภาวะเจ็บป่วยที่มีลักษณะผันแปรตามเวลาใน 1 วัน เช่น อาการแสดงของโรคที่มักแสดงในช่วงเช้า ได้แก่ nocturnal asthma และ Ischemic heart diseases (angina, myocardial infarction และ stroke) เป็นต้น

ยาซิมวาสทาตินจัดเป็นยาที่เหมาะสมสำหรับการศึกษาความผันแปรของผลการตอบสนองทางการรักษาตามเวลาในช่วง 1 วัน (ตารางที่ 1) เนื่องจากสอดคล้องกับหลักเกณฑ์ในข้อ 1 และ 4 ข้างต้น ยานี้เป็นยาลดไขมันในเลือดที่มีการศึกษาทางด้านกาลเภสัชบำบัดมากมาย ได้แก่ งานวิจัยของ Saito และคณะ (5) ในปี 1991 ซึ่งศึกษาผลของการใช้ยาซิมวาสทาติน 2.5 – 5 มิลลิกรัมในเวลาเช้าเมื่อเทียบกับเวลาเย็นในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจำนวน 172 ราย งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ double-blind, placebo-controlled study ผลจากการศึกษาพบว่าระดับ TC และ LDL-C ของผู้ป่วยที่ให้ยาในเวลาเช้าสูงกว่าเมื่อให้ยาในเวลาเย็นอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) แต่ระดับ HDL-C และ TG ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดคือ ขนาดยาที่ใช้ต่ำกว่าที่ใช้จริงในเวชปฏิบัติทั่วไปและกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวไม่ใช่กลุ่มผู้สูงอายุโดยตรง ส่วน

การศึกษาของ Lund และคณะ (19) ในปี 2002 เป็นการศึกษาผลของการใช้ยาซิมวาสทาทิน 10 – 40 มิลลิกรัมในเวลาเช้าเทียบกับเวลาเย็นในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจจำนวน 25 รายและมีการออกแบบการวิจัยแบบ cross-over design ผลการศึกษานี้ได้ชี้ว่าระดับ TC และ LDL-C ของผู้ป่วยที่ให้ยาในเวลาเช้าสูงกว่าเมื่อให้ยาในเวลาเย็นอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) แต่ระดับ HDL-C, TG และ C-reactive protein ไม่แตกต่างกันเช่นเดียวกับการศึกษาแรก การวิจัยนี้มีจำนวนผู้ป่วยน้อย ไม่มีระยะเวลาเว้นช่วงการให้ยา (wash-out period) ไม่มีการพิจารณาด้านความร่วมมือในการให้ยาและไม่มีการควบคุมขนาดยาที่ใช้ซึ่งเป็นตัวแปรที่มีผลต่อระดับไขมันในเลือดโดยตรง

ในปี 2003 Wallace และคณะ (20) ได้วิจัยแบบ randomized, parallel design เพื่อศึกษาถึงผลของการใช้ยาซิมวาสทาทิน 10-20 มิลลิกรัมในเวลาเช้าเทียบกับเวลาเย็นในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจำนวน 60 ราย ผลการศึกษาก็พบแนวโน้มในการทำงานเหมือนกันว่าการใช้ยาซิมวาสทาทินในเวลาเย็นมีผลทำให้ระดับ TC และ LDL-C ลดลงมากกว่าการใช้ยาในเวลาเช้าอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) การวิจัยนี้มีความสมบูรณ์มากกว่าทั้ง 2 การศึกษาแต่ก็ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุโดยตรงและไม่มีการควบคุมขนาดยาที่ใช้เช่นเดียวกับการศึกษาของ Lund และคณะ

แม้ว่างานวิจัยดังกล่าวข้างต้นจะชี้ว่า ควรแนะนำให้ใช้ยาซิมวาสทาทินในเวลาเย็นซึ่งมีการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลเกิดขึ้นสูงสุดเพื่อให้เกิดผลทางการรักษาที่ดี แต่ก็ยังไม่มียาวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเรื่องนี้ในประเทศไทยและยังไม่มีการศึกษาโดยตรงในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุซึ่งเป็นกลุ่มที่มีลักษณะเฉพาะในด้านต่างๆ เช่น มีการทำงานของตับลดลง มีโรคร่วมหลายชนิดและมีการใช้ยาอื่นๆ ร่วมกับยาซิมวาสทาทิน เป็นต้น นอกจากนี้ผู้ป่วยสูงอายุไทยอาจมีพฤติกรรมในการรับประทานอาหารและความร่วมมือในการใช้ยาที่แตกต่างจากผู้ป่วยต่างประเทศได้ด้วย จากการศึกษาของ Kiortsis และคณะ (23) พบว่าการใช้ยาลดไขมันในเลือดของผู้ป่วยไม่บรรลุนเป้าหมายมักมีสาเหตุมาจากความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ปัจจัยที่มีผลทำให้ผู้ป่วยมีระดับความร่วมมือในการใช้ยามาก เช่น จำนวนรายการยาที่ใช้ร่วมน้อยรายการ จำนวนครั้งที่ใช้ยาต่อวันน้อยครั้งและจำนวนครั้งที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยครั้ง เป็นต้น ซึ่งผลจากการศึกษานี้ได้แนะนำให้ผู้ป่วยใช้ยาลดไขมันในเลือดร่วมกับยาอื่นๆ ที่จำเป็นต้องใช้ในเวลาเช้า เช่น ยาลดความดันเลือด เป็นต้น เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา ดังนั้นการพิจารณาในด้านความร่วมมือในการใช้ยาซิมวาสทาทินของผู้ป่วยร่วมด้วยจะทำให้เกิดแนวทางในการใช้ยาซิมวาสทาทินของผู้ป่วยสูงอายุมีความเหมาะสมยิ่งขึ้น

## 2.2 ภาวะผิดปกติของไขมันในเลือด

### 2.2.1 ไขมัน

ในร่างกายของมนุษย์มีส่วนประกอบของไขมัน 3 ชนิดที่สำคัญ ได้แก่ ชนิดที่ 1 คือ คอเลสเตอรอล (cholesterol) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสร้างน้ำดีและสเตอรอยด์ฮอร์โมน (steroid hormone) ส่วนชนิดที่ 2 คือ ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) เป็นสารที่สร้างพลังงานให้เซลล์ และชนิดที่ 3 คือ ฟอสโฟลิปิด (phospholipid) เช่น เลซิธิน (lecithin) เป็นต้น ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์และเป็นสารอิมัลซิไฟเออร์ (emulsifier) แหล่งของไขมันได้มาจากอาหาร เช่น ไขมันจากสัตว์และพืช เป็นต้น และจากการสร้างขึ้นภายในร่างกาย คือการสร้างคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์จากตับ

ไขมันที่อยู่ในร่างกายสามารถกระจายตัวอยู่ในเลือดได้เนื่องจากอยู่ในรูปของไลโปโปรตีน (lipoprotein) ซึ่งเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่และมีแกนในที่ประกอบด้วยไขมันประเภทคอเลสเตอรอลเอสเทอร์ (cholesterol ester) และไตรกลีเซอไรด์ที่ไม่ละลายน้ำ (hydrophobic lipid core) ส่วนบริเวณผิวประกอบด้วยสารที่ละลายน้ำได้คือ ฟอสโฟลิปิด คอเลสเตอรอลรูบิอิสระและโปรตีนที่เรียกว่าอะโปโปรตีน (apoprotein) (27-28)

ไลโปโปรตีนสามารถแบ่งตามคุณสมบัติทางด้านความหนาแน่น การเคลื่อนที่ในขั้วอิเล็กโตรอน (Electrophoretic mobility) และสารประกอบของไขมันในไลโปโปรตีนได้หลายชนิด คือ ไคโลไมครอน (chylomicron), very-low-density lipoprotein (VLDL), intermediate-density lipoprotein (IDL) หรือ VLDL remnant, low-density lipoprotein (LDL) และ high-density lipoprotein (HDL) สำหรับบทบาทของไลโปโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับโรคขึ้นอยู่กับขนาดของโมเลกุล คุณสมบัติการละลายน้ำและไม่ละลายน้ำของไลโปโปรตีน (27,29-30) ดังแสดงในตารางที่ 3

การเมแทบอลิซึมของไลโปโปรตีนสามารถแบ่งได้ 3 วิธีทาง (31-32) คือ

- 1) วิธีทางภายนอกตับ (Exogenous pathway) เมื่อมีการสร้างไคโลไมครอนที่บริเวณลำไส้เล็กเพื่อขนส่งไขมันจากอาหารไปในพลาสมาและรับ Apo E จาก HDL เมื่อไคโลไมครอนเข้าสู่กระแสเลือดจะกลายเป็น chylomicron remnant โดยอาศัยเอนไซม์ extrahepatic lipoprotein

ตารางที่ 3 การแบ่งชนิดและคุณสมบัติของไลโปโปรตีนในพลาสมา (ที่มา: พรทิพย์ โล่ห์เลขา. ไลโปโปรตีนและภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง. 2538.)

ชนิดของ ไลโปโปรตีน	Chylomicron	VLDL	LDL	HDL
ความหนาแน่น (กรัม/มล.)	< 0.94	0.94-1.006	1.006-1.063	1.063-1.210
ขนาดเส้นผ่า ศูนย์กลาง (นาโนเมตร)	30-80	25-35	18-25	5-12
ส่วนประกอบ (%)	1-2	6-10	18-22	45-55
โปรตีน	85-95	50-65	4-8	2-7
ไตรกลีเซอไรด์	3-7	20-30	51-58	18-25
คอเลสเตอรอล	3-6	15-20	18-24	26-32
ฟอสโฟลิปิด				
แหล่งที่สร้าง	ลำไส้เล็ก	ลำไส้เล็กและตับ	การสลาย VLDL	ลำไส้เล็กและตับ
หน้าที่	ขนส่ง ไตรกลีเซอไรด์ จากอาหารไป ตับ	ขนส่ง ไตรกลีเซอไรด์ และ คอเลสเตอรอล ที่ร่างกายสร้าง ไปเซลล์	ขนส่ง คอเลสเตอรอลที่ ร่างกายสร้างไป เซลล์	ขนส่ง คอเลสเตอรอล จากเซลล์ไปตับ
ลักษณะใน พลาสมา	ชั้นครีม	ขุ่น	ใส	ใส
Electrophoretic mobility	origin	prebeta	beta	alpha
apolipoproteins	A-IV, B-48, C-IC-II, C-III	B-100, C-IC-III, C-III, E	B-100, (a)	A-I, A-II, A-IV

lipase (LPL) จากการกระตุ้นของ Apo-CII หลังจากนั้น chylomicron remnant จะถูกนำเข้าสู่ตับ โดยตัวรับที่ตับ (hepatic receptor) และถูกย่อยต่อได้คอเลสเตอรอลรูปอิสระ ซึ่งส่วนหนึ่งจะเก็บ คอเลสเตอรอลรูปเอสเทอร์ไว้ที่เซลล์ของตับและบางส่วนจะถูกนำมาสร้างผนังเซลล์หรือสังเคราะห์ endogenous lipoprotein ต่อไป

2) วิธีทางภายในตับ (Endogenous pathway) เป็นกระบวนการที่สร้าง VLDL-C จากตับและนำไตรกลีเซอไรด์ที่ตับสร้างเข้าสู่พลาสมา เอนไซม์ extrahepatic lipoprotein lipase (LPL) จะมาสลาย VLDL-C ได้เป็น VLDL-C remnant หรือ IDL โดยที่ IDL จะถูกนำเข้าสู่ตับหรือสลายเป็น LDL-C โดยเอนไซม์ lipoprotein lipase

3) วิธีทางขนส่งคอเลสเตอรอลแบบย้อนกลับ (reverse cholesterol transport pathway) ตับและลำไส้จะสร้าง HDL-C ที่มี Apo-AI เป็นส่วนประกอบ โดย HDL-C จะรับไขมันที่เป็นคอเลสเตอรอลและฟอสโฟลิปิดจากการสลายโคไลไมครอนและ VLDL-C ที่บริเวณเซลล์ส่วนปลาย (peripheral cells) แล้วนำไปสู่ตับเพื่อขจัดออกจากร่างกายต่อไป

## 2.2.2 ภาวะผิดปกติของไขมันในเลือด (dyslipidemia)

โดยทั่วไปภาวะผิดปกติของไขมันในเลือดหมายถึงภาวะที่มีความผิดปกติของไลโปโปรตีน ซึ่งสามารถจำแนกได้หลายวิธี คือ การจำแนกตามลักษณะของระดับไขมันในเลือด (phenotypic characteristic of blood lipid level) ของ Frederickson และการจำแนกตามลักษณะของความผิดปกติทางกรรมพันธุ์ (genotypically based classification) (33-34) ในปัจจุบันนิยมแบ่งตามวิธีแรกซึ่งสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ชนิด (6) ได้แก่

1. ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูง (hypercholesterolemia) คือ มี LDL-C สูง
2. ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (hypertriglyceridemia) คือ มี VLDL-C สูง
3. ระดับ HDL-C ต่ำ

National Cholesterol Education Program (NCEP) ได้ปรับปรุงแนวทางในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ใหญ่เป็นครั้งที่ 3 (Adult Treatment Panel, ATP III) ในปี พ.ศ. 2544 โดยกำหนดเกณฑ์การประเมินระดับ LDL-C, HDL-C และ TC จากการตรวจเลือดหลังอดอาหารเป็นเวลา 9-12 ชั่วโมงเพื่อใช้ประเมินระดับไขมันในเลือด (6,35) (ตารางที่ 4) นอกจากความผิดปกติของระดับคอเลสเตอรอลที่เพิ่มสูงขึ้นแล้วระดับไตรกลีเซอไรด์ที่เพิ่มสูงขึ้นและระดับ HDL-C ที่ต่ำลง รวมทั้งภาวะเมแทบอลิกซินโดรมก็เป็นปัจจัยรองที่สำคัญเช่นกัน ดังนั้นแนวทาง

**ตารางที่ 4** เกณฑ์การประเมินระดับ LDL, TC และ HDL ตามแนวทางของ NCEP (ATP III)  
(ที่มา: ธานี เมฆะสุวรรณดิษฐ์. Textbook of pharmacotherapy, 2546.)

ระดับ LDL-C (มก./ดล.)	
< 100	optimal
100-129	near optimal/above optimal
130-159	borderline high
160-189	high
≥190	very high
ระดับ TC (มก./ดล.)	
<200	desirable
200-239	borderline high
≥240	high
ระดับ HDL-C (มก./ดล.)	
<40	low
>60	high

**ตารางที่ 5** เกณฑ์การประเมินระดับไตรกลีเซอไรด์ตามแนวทางของ NCEP (ATP III)  
(ที่มา: ธานี เมฆะสุวรรณดิษฐ์. Textbook of pharmacotherapy, 2546.)

ระดับไตรกลีเซอไรด์ (มก./ดล.)	
< 150	normal
150-199	borderline high
200-249	high
≥ 500	very high

ตาม NCEP (ATP III) จึงได้กำหนดเกณฑ์การประเมินระดับไตรกลีเซอไรด์เพื่อนำมาพิจารณาในการรักษาร่วมด้วย (6,35) ซึ่งแสดงรายละเอียดในตารางที่ 5

### 2.2.3 เมแทบอลิกซินโดรม (Metabolic syndrome)

ภาวะเมแทบอลิกซินโดรมเป็นภาวะที่มักพบร่วมกับไขมันในเลือดสูง ซึ่งประกอบด้วยภาวะดื้ออินซูลิน มีภาวะผิดปกติของไขมันในเลือด คือ มีระดับ LDL-C และไตรกลีเซอไรด์สูง และมีระดับ HDL-C ต่ำ ความดันเลือดสูง โรคอ้วน การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ การอักเสบ การสลายของไฟบรินผิดปกติ หลักเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยเมแทบอลิกซินโดรมตาม NCEP (ATP III) คือต้องมีปัจจัยเสี่ยงตามตารางที่ 6 ตั้งแต่ 3 ข้อขึ้นไป (6,36) ผู้ป่วยที่มีภาวะเมแทบอลิกซินโดรมจะเพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานและโรคหลอดเลือดหัวใจ รวมทั้งเพิ่มอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ ประเทศสหรัฐอเมริกามีความชุกของการเกิดเมแทบอลิกซินโดรมร้อยละ 24 หรือประมาณ 47 ล้านคน (36) ส่วนในประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลที่แน่ชัด

**ตารางที่ 6** เกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะเมแทบอลิกซินโดรมตามแนวทางของ NCEP (ATP III)

(ที่มา: ธาณี เมฆะสุวรรณดิษฐ์. Textbook of pharmacotherapy, 2546.)

ปัจจัยเสี่ยง	ระดับ
ภาวะอ้วนลงพุง (abdominal obesity)	มีเส้นรอบเอว
ชาย	> 102 ซม. (> 40 นิ้ว)
หญิง	> 88 ซม. (> 35 นิ้ว)
ระดับไตรกลีเซอไรด์	≥ 150 มก./ดล.
ระดับเอชดีแอลคอเลสเตอรอล	
ชาย	< 40 มก./ดล.
หญิง	< 50 มก./ดล.
ความดันเลือด	≥ 130/85 มม.ปรอท
ระดับน้ำตาลหลังอดอาหาร (fasting glucose)	≥ 110 มก./ดล.



## 2.2.4 โรคหลอดเลือดหัวใจ

ในปัจจุบันโรคหลอดเลือดหัวใจเป็นสาเหตุการตายอันดับต้นๆ ของประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศอุตสาหกรรมอื่นๆ รวมทั้งในประเทศไทย จากการศึกษาค่าใช้จ่ายในรูปของ cost per years of life saved (YOLS) (30,37-38) พบว่าการใช้ยาลดไขมันในเลือดรักษาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจระดับทุติยภูมิมีค่าใช้จ่ายประมาณ 12,000 ดอลลาร์สหรัฐ/YOLS และการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจระดับปฐมภูมิมีค่าใช้จ่ายประมาณ 25,000 ดอลลาร์สหรัฐ/YOLS ในการศึกษาทางระบาดวิทยา (30) ซึ่งให้เห็นว่าระดับ LDL-C ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์โดยตรงกับอัตราการป่วยและอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ รวมทั้งพบว่าระดับคอเลสเตอรอลที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 1 ทำให้อุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเพิ่มขึ้นร้อยละ 2 และเมื่อระดับ HDL-C ลดลงร้อยละ 1 จะเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจร้อยละ 2-3

การที่มีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงโดยเฉพาะ LDL-C จะเพิ่มความเสี่ยงของการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ ดังนั้นแนวทางตาม NCEP (ATP III) จึงกำหนดให้การลดระดับ LDL-C เป็นเป้าหมายแรกของการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงเพราะสามารถลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและลดอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจได้ การศึกษากลไกในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในปัจจุบัน (6,30) พบว่าระดับ LDL-C สูงจะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ถ้าระดับ LDL-C สูงมากกว่า 100 มก./ดล. จะสามารถเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ซึ่งมีกระบวนการในการเกิด คือ เมื่อเกิดรอยแผลขึ้นที่หลอดเลือดแดงเนื่องจากมีปัจจัยของความดันเลือดสูง โรคเบาหวาน การสูบบุหรี่ ความเครียดและปัจจัยด้านพันธุกรรมเป็นสิ่งกระตุ้น ร่วมกับมีระดับ LDL-C ในเลือดสูง ทำให้ LDL-C เข้ามาที่ผนังหลอดเลือดและจะถูกออกซิไดซ์ จนเกิดการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวโมโนไซต์ (monocyte) ให้เข้ามาที่ผนังหลอดเลือดแล้วเปลี่ยนเป็นแมคโครฟาจ (macrophage) เพื่อเข้ามาเก็บกิน LDL-C ที่ถูกออกซิไดซ์แล้วจนเกิดเป็นโฟมเซลล์ (foam cells) เมื่อมีจำนวนมากขึ้นก็จะเกิดเป็นเส้นไขมัน (fatty streak) ขึ้น และจะเกิดการกระตุ้นที่กล้ามเนื้อเรียบให้หลั่งสารสื่อประสาททำให้ชั้นกล้ามเนื้อเรียบเพิ่มขนาด มีการสร้างคอลลาเจน (collagen) เพิ่มขึ้น และมีเกล็ดเลือดมารวมตัวเกิดเป็นแผ่นไขมัน (plaque) เมื่อแผ่นไขมันมีขนาดเพิ่มขึ้นจะทำให้หลอดเลือดตีบลงและผนังของแผ่นไขมันก็มีความบางลงและเกิดการแตกของแผ่นไขมันซึ่งอาจจะมีลิ้มเลือดที่หลุดจากแผ่นไขมันไปอุดตันเส้นเลือดตามส่วนต่างๆ ของร่างกายทำให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายและเสียชีวิตได้

## 2.2.5 หลักการรักษาภาวะผิดปกติของไขมันในเลือด

แนวทางตาม NCEP (ATP III) ได้กำหนดหลักการรักษาภาวะผิดปกติของไขมันในเลือดที่สำคัญไว้ 2 ประการ คือ (35)

1. ลดระดับ LDL-C ให้ได้ตามเป้าหมาย
2. รักษาภาวะผิดปกติของไขมันชนิดอื่นๆ ได้แก่ ไตรกลีเซอไรด์ และ HDL-C รวมทั้งควบคุมสาเหตุและการรักษาปัจจัยเสี่ยงของเมแทบอลิกซินโดรม

การเริ่มต้นรักษาภาวะผิดปกติของไขมันในเลือดจะต้องทำการประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและจัดกลุ่มความเสี่ยงของผู้ป่วยเพื่อจะให้ได้ให้การรักษาได้อย่างเหมาะสม การประเมินความเสี่ยงดังกล่าวสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทคือ

1. การประเมินความเสี่ยงตามฟรามิงแฮม (Framingham Risk Scoring) (35) เป็นการประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี เมื่อมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป ดังแสดงในตารางที่ 7

2. การประเมินความเสี่ยงตามแนวทางของ NCEP (ATP III) (6,35) โดยกำหนดการพิจารณาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจไว้ดังนี้

### **ปัจจัยเสี่ยงเชิงบวก** (positive risk factors)

- 1) อายุ (เพศชายอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 45 ปี เพศหญิงอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 55 ปีหรือประจำเดือนหมดก่อนวัยและไม่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทน)
- 2) มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจก่อนอายุ 55 ปีในบิดาหรือก่อนอายุ 65 ปีในมารดาหรือในญาติสายตรง
- 3) มีการสูบบุหรี่ในปัจจุบัน
- 4) ความดันเลือดสูง มากกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอทหรือรับประทานยาลดความดันเลือดในปัจจุบัน
- 5) ระดับ HDL-C น้อยกว่า 40 มก./ดล.

### **ปัจจัยเสี่ยงเชิงลบ** (negative risk factors)

- 1) ระดับ HDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 60 มก./ดล.

ดังนั้นจำนวนปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเท่ากับจำนวนปัจจัยเสี่ยงเชิงบวกลบด้วยจำนวนปัจจัยเสี่ยงเชิงลบ

NCEP (ATP III) ได้กำหนดแนวทางในการรักษาภาวะผิดปกติของไขมันในเลือด (6,35,39) (ตารางที่ 8) และระดับเป้าหมาย LDL-C ไว้ดังนี้

1. กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (high-risk group) คือผู้ที่ เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจหรือมีความเสี่ยงเท่ากับโรคหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่ โรคหลอดเลือดแดงแข็งอื่นๆ และโรคเบาหวาน เป็นต้นและมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี มากกว่าร้อยละ 20 มีระดับเป้าหมาย LDL-C น้อยกว่า 100 มก./ดล.
2. กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงปานกลาง (moderately high-risk group) คือผู้ที่มีจำนวนปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไปและมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี ร้อยละ 10-20 มีระดับเป้าหมาย LDL-C น้อยกว่า 130 มก./ดล.
3. กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ (low-risk group) คือผู้ที่มีจำนวนปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจน้อยกว่า 2 ข้อและมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี น้อยกว่าร้อยละ 10 มีระดับเป้าหมาย LDL-C น้อยกว่า 160 มก./ดล.

อย่างไรก็ตามควรพิจารณาระดับเป้าหมาย LDL-C ร่วมกับการพิจารณาระดับไตรกลีเซอไรด์เพื่อให้การรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย (35) ซึ่งแสดงในตารางที่ 9 และ ตารางที่ 10

การรักษาภาวะผิดปกติของไขมันในเลือดตามแนวทางของ NCEP (ATP III) (6,35-36) ประกอบด้วย 2 วิธีการ คือ

1. การรักษาโดยไม่ใช้ยาหรือการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต (therapeutic lifestyle change, TLC)
  - 1.1 ลดการรับประทานอาหารที่มีกรดไขมันอิ่มตัวให้เหลือน้อยกว่าร้อยละ 7 ของแคลอรีทั้งหมดและมีคอเลสเตอรอลรวมน้อยกว่าวันละ 200 มก.
  - 1.2 รับประทานอาหารที่มีเส้นใย ได้แก่ ผักใบเขียว และผลไม้วันละ 20-30 กรัม
  - 1.3 ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอและลดน้ำหนักในกรณีผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวเกินมาตรฐานหรือผู้ป่วยที่อ้วน

ผู้ป่วยที่รักษาด้วยวิธีการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตนี้ต้องประเมินผลการรักษาในระยะแรกทุก 6 สัปดาห์ ติดต่อกัน 2 ครั้ง ถ้าไม่ได้ตามเป้าหมายที่กำหนดจึงพิจารณาการรักษาด้วยยาลดไขมันในเลือดร่วมกับการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต หลังจากนั้นควรประเมินผลการรักษาทุก 4-6 เดือน

**ตารางที่ 7** การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี

(ที่มา: JAMA 285 (May 2001): 2486-2497.)

Framingham Risk Scoring											
การประเมินในเพศชาย						การประเมินในเพศหญิง					
Age(yr)	points					Age(yr)	points				
20-34	-9					20-34	-7				
35-39	-4					35-39	-3				
40-44	0					40-44	0				
45-49	3					45-49	3				
50-54	6					50-54	6				
55-59	8					55-59	8				
60-64	10					60-64	10				
65-69	11					65-69	12				
70-74	12					70-74	14				
75-79	13					75-79	16				

Cholesterol Mg/dl	points					Cholesterol Mg/dl	points				
	age 20-39	age 40-49	age 50-59	age 60-69	age 70-79		age 20-39	age 40-49	age 50-59	age 60-69	age 70-79
< 160	0	0	0	0	0	< 160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0	160-199	4	3	2	1	1
200-239	7	5	3	1	0	200-239	8	6	4	2	1
240-279	9	6	4	2	1	240-279	11	8	5	3	2
>280	11	8	5	3	1	>280	13	10	7	4	2

	points						points				
	age 20-39	age 40-49	age 50-59	age 60-69	age 70-79		age 20-39	age 40-49	age 50-59	age 60-69	age 70-79
Nonsmoker	0	0	0	0	0	Nonsmoker	0	0	0	0	0
Smoker	8	5	3	1	1	Smoker	9	7	4	2	1

ตารางที่ 7 การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี (ต่อ)

HDL mg/dl	point	HDL mg/dl	point
≥ 60	-1	≥ 60	-1
50-59	0	50-59	0
40-49	1	40-49	1
<40	2	<40	2

Systolic BP mmHg	If untreated	If treated	Systolic BP mmHg	If untreated	If treated
<120	0	0	<120	0	0
120-129	0	1	120-129	1	3
130-139	1	2	130-139	2	4
140-159	1	2	140-159	3	5
≥ 160	2	3	≥ 160	4	6

point total	10-year risk %	point total	10-year risk %
< 0	<1	<9	<1
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25	>25	>30
>17	>30		

**ตารางที่ 8** แนวทางการรักษาภาวะผิดปกติของไขมันในเลือดตาม NCEP (ATP III)

(ที่มา: ธานี เมฆะสุวรรณดิษฐ์. Textbook of pharmacotherapy, 2546.)

ปัจจัยเสี่ยง	ระดับเป้าหมาย LDL	ระดับ LDL ที่เริ่มการรักษาด้วยการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต	ระดับ LDL ที่เริ่มการรักษาด้วยยา
CHD or CHD risk equivalents (10-year risk > 20%)	< 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL	≥ 130 mg/dL (100-129 mg/dL : drug optional)
2 <sup>+</sup> risk factors	< 130 mg/dL	≥130 mg/dL	10-year risk 10-20% ≥ 130 mg/dL
			10-year risk <10% ≥ 160 mg/dL
0-1 risk factors	< 160 mg/dL	≥160 mg/dL	≥ 190 mg/dL (160-189 mg/dL : LDL-lowering drug optional)

ตารางที่ 9 เป้าหมายในการลดระดับไตรกลีเซอไรด์ (ที่มา: JAMA 285 (May 2001): 2486-2497.)

ระดับไตรกลีเซอไรด์	เป้าหมาย	การรักษา
borderline high (150-199 มก./ดล.)	< 150 มก./ดล.	ปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต เช่น ลดน้ำหนัก ออกกำลังกาย งดสูบบุหรี่ งดเครื่องดื่มที่มี แอลกอฮอล์ ลดการรับประทาน อาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง
high (200-499 มก./ดล.)	ใช้เป้าหมายเป็น non-HDL (ตารางที่ 10)	ปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต ร่วมกับการใช้ยาลดไขมัน ในเลือด
very high (≥ 500 มก./ดล.)	ป้องกันตับอ่อนอักเสบ เฉียบพลัน (pancreatitis)*	ปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต รับประทานอาหารที่มีไขมัน ต่ำมากร่วมกับการใช้ยาลด ไขมันในเลือด

\*pancreatitis เกิดได้เนื่องจาก pancreatic lipase ย่อยไตรกลีเซอไรด์ทำให้เกิดเป็น free fatty acid จำนวนมากซึ่งจะไปทำลายผนังหลอดเลือด capillary ทำให้เกิดการอักเสบ (40)

ตารางที่ 10 ระดับเป้าหมาย Non-HDL ที่กำหนดตามความเสี่ยงของผู้ป่วย (ที่มา: JAMA 285 (May 2001): 2486-2497.)

ปัจจัยเสี่ยง	ระดับเป้าหมาย Non-HDL (มก./ดล.)
CHD or CHD risk (10-year risk > 20%)	< 130
2+ risk factors	< 160
0-1 risk factors	< 190

## 2. การใช้ยาลดไขมันในเลือด

แนวทางตาม NCEP (ATP III) ได้แนะนำยาที่ใช้ลดไขมันในเลือดจำนวน 5 กลุ่ม (35,41-42) คือ ยากลุ่มสแตติน (statins) ยากลุ่มไฟเบรท (fibrates) ยากลุ่มเรซินที่จับกับกรดน้ำดี (bile acid sequestrants) ยากลุ่มกรดนิโคตินิก (nicotinic acids) และยากลุ่มยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอล (cholesterol absorption inhibitors) ยาในแต่ละกลุ่มมีกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างกันจึงมีผลในการลดระดับไลโปโปรตีนได้ต่างกัน (30) ดังนั้นการเลือกชนิดยาลดไขมันในเลือดอย่างเหมาะสมต้องพิจารณาในด้านประสิทธิผลในการลดระดับไขมันของยา ความปลอดภัยและความคุ้มค่าของยาที่เลือกใช้ ในการศึกษานี้เลือกใช้ยาซิมวาสทาตินเนื่องจากมีประสิทธิผลดี มีความปลอดภัยสูงและนิยมใช้ลดระดับไขมันในเลือด นอกจากนี้ยังมีราคาถูกเมื่อเทียบกับยาอื่นๆ ในกลุ่มสแตติน

### 2.3 ยาลดไขมันกลุ่มสแตติน

ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม 3-Hydroxy-3-Methyl Glutaryl Coenzyme A (HMG-CoA) Reductase Inhibitors หรือยากลุ่มสแตติน (Statins) เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งใช้ในการเปลี่ยน HMG-CoA เป็นเมวาโลนิคแอซิด (Mevalonic acid) ทำให้ระดับสังเคราะห์คอเลสเตอรอลรวม (TC) ได้น้อยลง เซลล์ตับจึงปรับตัวโดยเพิ่มปริมาณตัวรับ LDL-C ที่ผิวเซลล์เพื่อรับ LDL-C จากกระแสเลือดมาสลายเป็น TC ทำให้ระดับ LDL-C ในเลือดลดลง เซลล์ตับที่มี TC ไม่เพียงพอจะทำให้การสร้างและปล่อย VLDL-C จากตับลดลง ระดับ TG จึงลดลงและระดับ HDL-C จะเพิ่มขึ้นเล็กน้อยด้วย (30,43)

#### 2.3.1 ประสิทธิภาพทางการรักษาของยาในกลุ่มสแตติน

ปัจจุบันยาในกลุ่มสแตตินมีหลายชนิด ได้แก่ Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Fluvastatin และ Rosuvastatin เป็นต้น ซึ่งยาแต่ละชนิดมีประสิทธิผลในการลดระดับไขมันในเลือดและคุณสมบัติทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกัน (30,42-49) (ตารางที่ 11 และ ตารางที่ 12) จากการศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมา (9-10,30) พบว่ายากลุ่มสแตตินมีประสิทธิผลที่ดีในการลดระดับ LDL-C (ลดลงประมาณ 25-50%) ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจจึงจัดเป็นยากลุ่มแรกที่แนะนำให้ใช้ในภาวะไขมันในเลือดสูงเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจทั้งระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิ (6-9,30) (ตารางที่ 13)



ตารางที่ 11 ประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ของยาลดไขมันในเลือดกลุ่มสแตติน  
(ที่มา: Circulation 109 (2004): III-50 - III-57.)

ชนิดยา	Lovastatin (Mevacor)	Pravastatin (Pravachol)	Simvastatin (Zocor)	Fluvastatin (Lescol)	Atorvastatin (Lipitor)	Rosuvastatin (Crestor)
ความแรง:	20 มก.: 29%	10 มก.: 19%	10 มก.: 28%	20 มก.: 17%	10 มก. : 38 %	5 มก. : 43 %
ค่าเฉลี่ย	40 มก.: 31%	20 มก.: 24%	20 มก.: 35%	40 มก.: 23%	20 มก. : 46 %	10 มก. : 50 %
ในการลด	80 มก.:	40 มก.: 34%	40 มก.: 40%	80 มก.: 33%	40 มก. : 51 %	20 มก. : 53 %
ระดับ	40-48%	80 มก.: 40%	80 มก.: 48%	80 มก. : 54 %	40 มก. : 62 %	40 มก. : 62 %
LDL-C						

ตารางที่ 12 คุณสมบัติทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาลดไขมันในเลือดกลุ่มสแตติน  
(ที่มา: Circulation 109 (2004): III-50 - III-57.)

ยา	bioavailability	การขจัดยา	T $\frac{1}{2}$ (hr.)	Major metabolites	การจับกับโปรตีน
Atorvastatin	14%, first-pass metabolism 20-30%	<2% (ปัสสาวะ) 98% (อุจจาระ)	14	Ortho-and parahydroxylated derivatives (active) (cyp 3A4)	$\geq 98$ %
Fluvastatin	24%, first-pass metabolism 40-70%	<6% (ปัสสาวะ) 90% (อุจจาระ)	<1	Hydroxylated metabolites (active) (cyp 2C9)	98 %
Lovastatin	< 5%, first-pass metabolism 40-70%	10% (ปัสสาวะ) 83% (อุจจาระ)	3-4	Beta-hydroxyacid, 6-hydroxy derivative (cyp 3A4)	> 95 %
Pravastatin	17%, first-pass metabolism 50-70%	20% (ปัสสาวะ) 70% (อุจจาระ)	1.8	3 alpha-hydroxy isomeric metabolite (sulfation)	50 %
Simvastatin	60-80% absorbed, first-pass metabolism 50-80%	13% (ปัสสาวะ) 60% (อุจจาระ)	3	Beta-hydroxyacid, 6- hydroxy, 6-hydroxymethyl, 6-exomethylele derivatives (cyp 3A4)	95 %
Rosuvastatin	20%, low hepatic metabolism	10% (ปัสสาวะ) 90% (อุจจาระ)	19	(cyp 2C9, 3A4)	88%

**ตารางที่ 13** การศึกษาผลทางคลินิกของยากุ่มสแตตินเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ  
ในระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิ (ที่มา: Applied therapeutics the clinical use of  
drugs, pp.11-1 - 11-38, 2001)

การศึกษา	ลักษณะ	ยา	baseline	การเปลี่ยนแปลง	End point	การเปลี่ยนแปลง	NNT
<b>ป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในระดับปฐมภูมิ</b>							
WOSCOPS	6,595 men, 4.9 yr, R, DB, C, P	Pravastatin vs. placebo	TC = 272 LDL = 192 HDL = 44 TG = 164	ลด 20% ลด 26% เพิ่ม 5% ลด 12%	CHD death and nonfatal MI PTCA or CABG Stroke Total mortality	ลด 31 %  ลด 37 % ลด 11 % ลด 22 %	43
AFCAPS/ TexCAPS	5,608 men, 997 women, 5.2 yr, R, DB,C,P	Lovastatin vs. placebo	TC = 221 LDL = 150 HDL = 36 TG = 158	ลด 18% ลด 25% เพิ่ม 6% ลด 15%	Fatal and nonfatal MI+UA+SCD PTCA or CABG Total mortality	ลด 37 %  ลด 33 % ลด 0 %	50
<b>ป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในระดับทุติยภูมิ</b>							
4S trial	4,444 men and women, 4.5 yr, R, C, P	Simvastatin vs. placebo	TC = 260 LDL = 187 HDL = 46	ลด 25 % ลด 35 % เพิ่ม 8 %	CHD events CHD death Stroke Total mortality	ลด 34 % ลด 42 % ลด 30 % ลด 30 %	30
CARE	3,583 men, 576 women, 5 yr, DB, R, C, P	pravastatin vs. placebo	TC = 209 LDL = 139 HDL = 39 TG = 155	ลด 20 % ลด 28 % เพิ่ม 5 % ลด 14 %	CHD death and nonfatal MI PTCA or CABG Stroke Total mortality	ลด 24 %  ลด 27 % ลด 31 % ลด 9 %	33
LIPID	7,498 men, 1,576 women, 6.1 yr, DB, R, C, P	pravastatin vs. placebo	TC = 218 LDL = 150 HDL = 36 TG = 142	ลด 18 % ลด 25 % เพิ่ม 5 % ลด 11 %	CHD death and nonfatal MI PTCA or CABG Stroke Total mortality	ลด 24 %  ลด 20 % ลด 19 % ลด 22 %	59
AVERT	341, 1.5 yr	atorvastatin	-	RRR ลด 8 %	-	ARR ลด 38%	12

DB = double-blind, MC = multicenter, OL = open-label, R = randomized, C = controlled, P = parallel,  
UA = unstable angina, SCD = sudden cardiac death

นอกจากยากกลุ่มสแตตินจะมีประสิทธิผลดีในการลดระดับ LDL-C แล้วยากกลุ่มสแตตินยังมีคุณสมบัติอื่นๆ ที่ไม่ใช่ผลต่อการลดไขมันในเลือด (6-9,44-45,47) เช่น การต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant effects) และต้านการเกิดลิ่มเลือด (antithrombotic effects) เป็นต้น

### 2.3.2 ความปลอดภัยและการติดตามการใช้ยาในกลุ่มสแตติน

การใช้ยากกลุ่มสแตตินในการลดไขมันในเลือดจำเป็นต้องใช้อย่างต่อเนื่องและเป็นระยะเวลายาวนานเพื่อให้เกิดประสิทธิผลและความปลอดภัย (30) ดังนั้นการใช้นี้จึงควรพิจารณาถึง

1. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้แก่ ปวดศีรษะ อาหารไม่ย่อย (dyspepsia) กล้ามเนื้ออักเสบ ปวดกล้ามเนื้อ และระดับเอนไซม์ตับ (transaminase) เพิ่มขึ้น เป็นต้น ส่วนข้อห้ามในการใช้ยากกลุ่มนี้คือ การแพ้ยากกลุ่มสแตตินและการทำงานของไตบกพร่อง (48-49)
2. การเกิดอันตรกิริยาของยาในกลุ่มสแตตินกับยาอื่นๆ ที่ใช้ร่วมกัน เช่น ยากลุ่มไฟเบรท (gemfibrozil และ fenofibrate) จะทำให้ปวดกล้ามเนื้อได้ง่ายและยาต้านเชื้อรา (ketoconazole และ itraconazole) ทำให้ระดับยาสแตตินสูงขึ้นซึ่งส่งผลต่ออาการปวดกล้ามเนื้อ (50-51)
3. การตรวจติดตามการใช้ยากกลุ่มนี้อย่างสม่ำเสมอ เช่น ตรวจการทำงานของตับก่อนให้ยาและในช่วงเดือนที่ 3 ของการรักษา และตรวจระดับ CK ก่อนเริ่มให้ยาและในขณะที่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการปวดกล้ามเนื้อ

จากการทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องข้างต้น ทำให้ทราบข้อมูลเพิ่มเติมซึ่งช่วยในการกำหนดวิธีดำเนินการวิจัย ดังแสดงรายละเอียดในบทที่ 3

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

ในบทนี้จะกล่าวถึงวิธีดำเนินการวิจัยซึ่งประกอบด้วยรูปแบบการวิจัย ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ขั้นตอนดำเนินการวิจัยและการวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้กำหนดไว้ดังนี้

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิก (clinical trial) ที่มีรูปแบบ randomized, open-label, parallel design โดยคัดเลือกผู้ป่วยนอกสูงอายุโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกตามที่กำหนดและแบ่งผู้ป่วยแบบสุ่ม (stratified and block randomization) ออกเป็น 4 กลุ่มๆ ละ 20 คน ซึ่งใช้ยาซิมีวาสทาตินขนาด 10 มิลลิกรัม ในเวลาต่างกัน ดังนี้

กลุ่มที่ 1 ใช้ยาในเวลาเช้า (มีประวัติการใช้ยาซิมีวาสทาตินครั้งล่าสุดในเวลาเช้า)

กลุ่มที่ 2 ใช้ยาในเวลาเย็น (มีประวัติการใช้ยาซิมีวาสทาตินครั้งล่าสุดในเวลาเช้า)

กลุ่มที่ 3 ใช้ยาในเวลาเช้า (มีประวัติการใช้ยาซิมีวาสทาตินครั้งล่าสุดในเวลาเย็น)

กลุ่มที่ 4 ใช้ยาในเวลาเย็น (มีประวัติการใช้ยาซิมีวาสทาตินครั้งล่าสุดในเวลาเย็น)

โดยที่กลุ่มที่ 1 และ 4 เป็นกลุ่มควบคุมเพื่อเปรียบเทียบผลของการให้ยาในเวลาที่แตกต่างกันในกลุ่มที่ 2 และ 3 ในระหว่างที่ดำเนินการวิจัยผู้ป่วยทุกกลุ่มได้รับคำแนะนำให้มีการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตและได้รับการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาจำนวน 2 ครั้ง (สัปดาห์ที่ 0 และ 12) รวมระยะเวลาการศึกษากลุ่มละ 12 สัปดาห์ โดยมีช่วงเวลาศึกษาตั้งแต่เดือนกันยายน 2547 – มีนาคม 2548

#### 3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

**ประชากรเป้าหมาย** ในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยนอกสูงอายุโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าที่ได้รับการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงด้วยยาซิมีวาสทาตินเพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิ ส่วน**กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา**เป็นผู้ป่วยนอกสูงอายุที่มาพบแพทย์ที่คลินิกผู้สูงอายุ กองอุบัติเหตุและเวชกรรมฉุกเฉิน โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและมีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย (inclusion criteria) ทั้ง 4 ข้อ คือ

- 1) เป็นผู้ป่วยเพศหญิงหรือชายที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงและใช้ยาซีมวาสทาตินในขนาด 10 มิลลิกรัมวันละครั้งในเวลาเช้าหรือเวลาเย็นมาเป็นเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์
- 2) ผู้ป่วยมาพบแพทย์เพื่อทำการรักษาในระหว่างเดือนกันยายน 2547 – มีนาคม 2548
- 3) ผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C อยู่ในเกณฑ์ของระดับเป้าหมาย LDL-C ตามที่ NCEP (ATP III) กำหนด
- 4) ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัยตามหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติในข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้จะถูกคัดออกจากการวิจัย (exclusion criteria) คือ

- 1) ผู้ป่วยรับประทานยาที่มีผลต่อระดับไขมันในเลือด เช่น corticosteroid, estrogen, androgen, fish oil และกระท่อมแคปซูล เป็นต้น ภายในระยะเวลา 8 สัปดาห์อย่างต่อเนื่องก่อนการวิจัย
- 2) ผู้ป่วยรับประทานยาอื่นที่อาจทำให้เกิดอันตรกิริยา (drug interaction) กับยาซีมวาสทาตินเช่น ketoconazole, erythromycin, cyclosporin และ gemfibrozil เป็นต้น (51-56) ยกเว้นผู้ป่วยที่ใช้ยาดังกล่าวมาเป็นระยะเวลา มากกว่า 8 สัปดาห์อย่างต่อเนื่องก่อนการวิจัยแล้วไม่มีอาการผิดปกติใดๆ
- 3) ผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ Aspartate transaminase (AST), Alanine transaminase (ALT) หรือ Bilirubin มากกว่า 1.5 เท่าของค่าบนปกติ และ Creatine kinase (CK) มากกว่า 3 เท่าของค่าบนปกติ (10,57-59)
- 4) ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติด้านการได้ยิน อ่านและเขียนไม่ได้ ไม่สามารถเข้าใจหรือรับรู้ได้

**ขนาดตัวอย่าง** ของการศึกษานี้ต้องการผู้ป่วยรวมทั้งสิ้น 80 คน (จำนวน 4 กลุ่มๆ ละ 20 คน) โดยมีสูตรคำนวณกลุ่มตัวอย่าง (60) ดังนี้

$$\phi = \frac{\sqrt{[C^2 \sigma_e^2 / 2] / k}}{\sigma_e / \sqrt{N}}$$

เมื่อ N = จำนวนผู้ป่วยต่อกลุ่ม เท่ากับ 16 คน

k = จำนวนกลุ่มผู้ป่วย เท่ากับ 4 กลุ่ม

$\sigma_{\epsilon}$  = ขนาดความแตกต่าง (effect size) เท่ากับ 0.25 mmol/L (หรือ 9.7 มก./ดล.) ซึ่งเป็นผลจากการศึกษาแบบ randomized, parallel-group study ของ Wallace และคณะ (20) ที่พบว่า การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจำนวน 60 รายด้วยยาซิมวาสทาทินในขนาด 10-20 มิลลิกรัมวันละครั้งในเวลาเช้าเปรียบเทียบกับเวลาเย็นเป็นเวลา 8 สัปดาห์มีความแตกต่างของค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับ LDL-C เท่ากับ  $0.25 \pm 0.19$  mmol/L (หรือ  $9.7 \pm 7.3$  มก./ดล.)

$C = 1.2$  เมื่อกำหนดให้ ค่าคงที่ประมาณ 1.2 เท่าของ  $\sigma_{\epsilon}$

$\alpha = 0.05$  (two-sided)

$\beta = 0.20$

$v_1 =$  ค่าอิสระของเศษ เท่ากับ  $k-1 = 3$

$v_2 =$  ค่าอิสระของเศษ เท่ากับ  $k(n-1) = 60$

เมื่อแทนค่าในสูตรจะได้  $\phi = 1.7$

ซึ่งจะได้ค่าอำนาจในการทดสอบคือ 0.8 หรือ 80% จึงสรุปว่า  $N = 16$  คนต่อกลุ่ม และเมื่อคาดว่าจะมีผู้ป่วย 20% อาจออกจากการวิจัย (drop-out rate = 20%)

$$\text{จำนวนผู้ป่วยต่อกลุ่ม} = \frac{16}{(1-0.2)} = 20 \text{ คน}$$

### 3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

การวิจัยนี้ได้จัดเตรียมและพัฒนาเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลดังนี้

1. ยาเม็ดซิมวาสทาทิน (Zimmex<sup>®</sup>) ขนาด 10 มิลลิกรัม ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยานี้จำนวนวันละ 1 เม็ด แต่ในผู้ป่วยบางคนอาจได้ยาเม็ดซิมวาสทาทิน (Bestatin<sup>®</sup>) ขนาด 20 มิลลิกรัมวันละครึ่งเม็ด เนื่องจากผู้ป่วยใช้ยานี้มาเป็นเวลานานแล้วและยามีราคาสูงกว่าจึงไม่ต้องการที่จะเปลี่ยนชนิดยา

2. เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (ภาคผนวก ก) ซึ่งเป็นแบบฟอร์มของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าที่ประกอบด้วยชื่อโครงการวิจัย วัตถุประสงค์ของการวิจัย คุณสมบัติของผู้เข้าร่วมการวิจัย ขั้นตอนการวิจัย การถอนตัวออกจากการวิจัยและคณะผู้วิจัย

3. หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Consent Form) (ภาคผนวก ข)

4. แบบเก็บข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาชิวาสทาทินที่ให้ในเวลาเช้ากับเวลาเย็นในผู้ป่วยนอกสูงอายุ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า (ภาคผนวก ค) เป็นแบบเก็บข้อมูลที่พัฒนาขึ้นใหม่โดยผู้วิจัย ซึ่งประกอบด้วย 3 ส่วนคือ ส่วนที่ 1 เป็นข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย และในส่วนที่ 2 เป็นการบันทึกประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาชิวาสทาทินที่ให้ในเวลาเช้ากับเวลาเย็น นอกจากนี้ในส่วนที่ 3 เป็นการบันทึกภาวะโรคร่วมและการใช้ยาอื่นๆ ร่วมกับการใช้ยาชิวาสทาทิน แบบเก็บข้อมูลนี้ได้รับการตรวจสอบความตรงเชิงเนื้อหา (content validity) โดยผู้เชี่ยวชาญ 2 ท่าน

5. สมุดบันทึกการใช้ยาชิวาสทาทินของผู้ป่วยนอกสูงอายุโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า (ภาคผนวก ง) เพื่อให้ผู้ป่วยบันทึกการใช้ยาชิวาสทาทินและอาการผิดปกติหรืออาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

6. แผ่นพับให้ความรู้เรื่องภาวะผิดปกติของไขมันในเลือด (ภาคผนวก จ) เพื่อให้ผู้ป่วยได้ทราบข้อมูลเกี่ยวกับภาวะไขมันในเลือดสูงในแง่ของสาเหตุของการเกิด การวินิจฉัยและข้อควรปฏิบัติเมื่อมีภาวะไขมันในเลือดสูง (61)

7. แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาชิวาสทาทินและประเมินความสัมพันธ์เชิงเหตุผลโดยวิธีการประเมินของคณะกรรมการอาหารและยา (อ.ย.) และ Naranjo's Algorithm (ภาคผนวก ฉ และ ช) (62-63)

### 3.4 ขั้นตอนดำเนินการวิจัย

ในการวิจัยนี้เริ่มดำเนินการตั้งแต่เดือนเมษายน 2547-เมษายน 2548 ซึ่งครอบคลุม 3 ขั้นตอนคือ การเตรียมการก่อนการวิจัย การดำเนินการวิจัยและการวิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย โดยมีรายละเอียดดังนี้

#### ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนการวิจัย (เมษายน-กันยายน 2547)

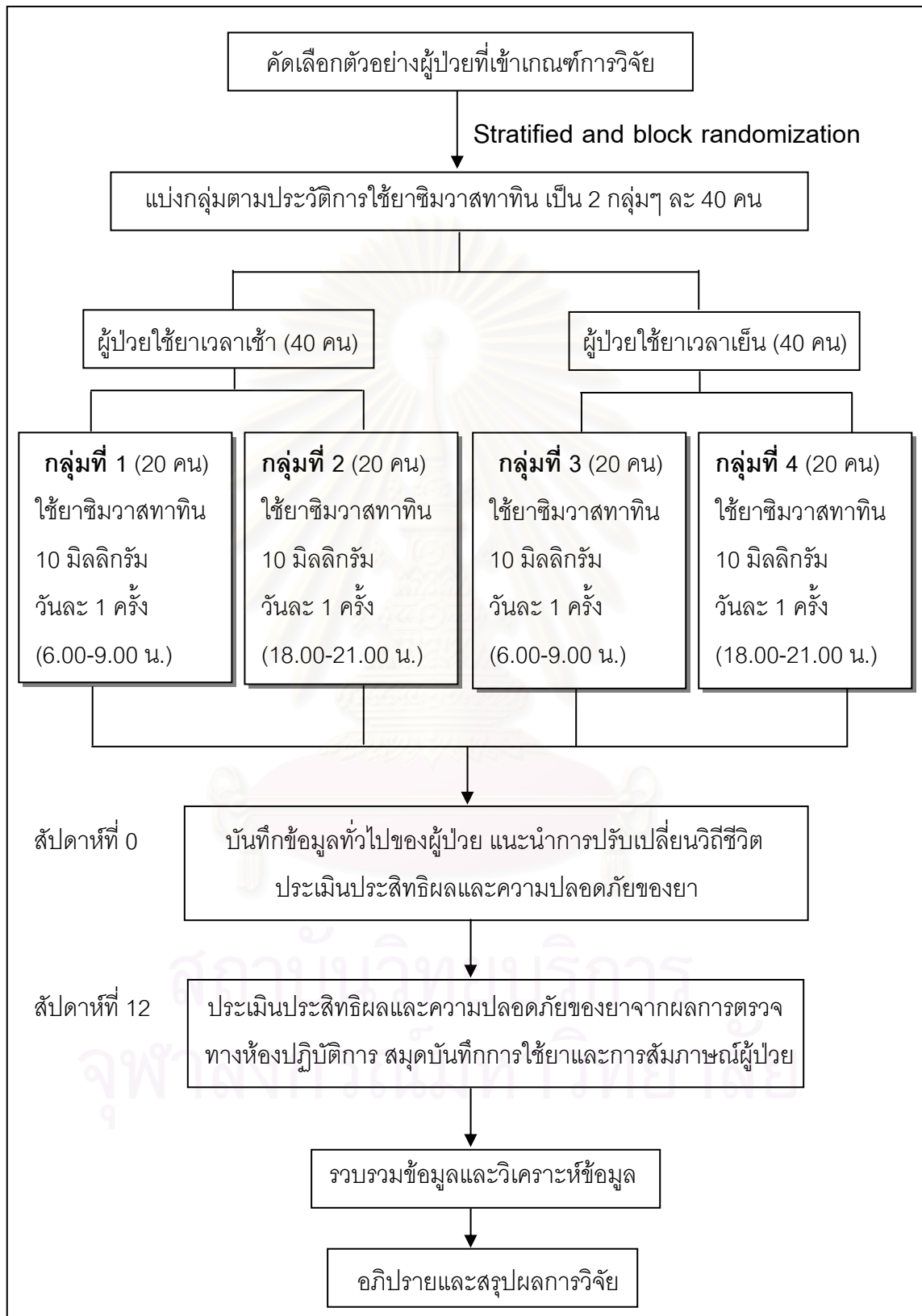
1. ทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อเตรียมข้อมูลต่างๆ ในการกำหนดขั้นตอนและวิธีการดำเนินการวิจัยที่เหมาะสมรัดกุม
2. เสนอโครงร่างการวิจัยต่อคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าเพื่อพิจารณาทางด้านจริยธรรม และได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการดังกล่าวตั้งแต่เดือนกันยายน 2547

3. ประสานงานกับหน่วยงานภายในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย ได้แก่แผนกคลินิกผู้สูงอายุ แผนกเภสัชกรรมผู้ป่วยนอกและแผนกเวชระเบียนและสถิติ เพื่อให้การเก็บข้อมูลมีความสะดวกและสมบูรณ์มากที่สุด
4. จัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยตามที่ระบุไว้ในหัวข้อ “เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย”
5. ศึกษาสำรวจ (pilot study) เพื่อสำรวจข้อมูลเบื้องต้นก่อนทำการวิจัยและปรับปรุงแบบเก็บข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาซิมาวาสทาทิน ในช่วงเวลาประมาณ 2 เดือน

## ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย (กันยายน 2547-มีนาคม 2548) ดังแสดงในรูปที่ 4

1. คัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย
2. ผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกได้รับการชี้แจงเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ วิธีการวิจัยและประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ พร้อมทั้งให้ผู้ป่วยเซ็นหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย
3. แบ่งผู้ป่วยแบบสุ่ม (stratified and block randomization) ตามประวัติการใช้ยาซิมาวาสทาทินครั้งล่าสุดเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ใช้ยาเวลาเช้าและกลุ่มที่ใช้ยาเวลาเย็น จำนวนกลุ่มละ 40 คนแล้วแบ่งผู้ป่วยแบบสุ่มออกเป็น 4 กลุ่มๆ ละ 20 คน ซึ่งใช้ยาซิมาวาสทาทินขนาด 10 มิลลิกรัม ในเวลาที่แตกต่างกัน (ดูรายละเอียดในหัวข้อถัดไป)
4. ในวันแรกของการศึกษา (สัปดาห์ที่ 0) ผู้ป่วยทุกคนได้รับ
  - 1) การสัมภาษณ์เกี่ยวกับข้อมูลทั่วไปซึ่งเพิ่มเติมจากข้อมูลในเวชระเบียน เช่น ประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจของบุคคลในครอบครัวและประวัติการสูบบุหรี่ เป็นต้น ข้อมูลทั้งหมดถูกบันทึกลงใน “แบบเก็บข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาซิมาวาสทาทินที่ให้ในเวลาเช้ากับเวลาเย็นในผู้ป่วยนอกสูงอายุ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า”
  - 2) คำแนะนำเกี่ยวกับการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต (life-style modification) เช่น การรับประทานอาหารและการออกกำลังกายอย่างเหมาะสม เป็นต้น รวมทั้งคำแนะนำเกี่ยวกับการบันทึกข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วยใน “สมุดบันทึกการใช้ยาซิมาวาสทาทินของผู้ป่วยนอกสูงอายุ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า” ตลอดช่วงเวลา 12 สัปดาห์ที่ผู้ป่วยใช้ยา
  - 3) ประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการสัมภาษณ์ผู้ป่วย





รูปที่ 4 การดำเนินการวิจัย

4) เริ่มใช้ยาซึมวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ แยกตามเวลาที่ใช้ยา ดังนี้

**กลุ่มที่ 1** เป็นผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยาซึมวาสทาทินครั้งล่าสุดในเวลาเช้า ใช้ยา เวลาเช้าต่อไป (เวลา 6.00-9.00 น.)

**กลุ่มที่ 2** เป็นผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยาซึมวาสทาทินครั้งล่าสุดในเวลาเช้า เปลี่ยนเป็นใช้ยาเวลาเย็น (เวลา 18.00-21.00 น.)

**กลุ่มที่ 3** เป็นผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยาซึมวาสทาทินครั้งล่าสุดในเวลาเย็น เปลี่ยนใช้ยาเวลาเช้า (เวลา 6.00-9.00 น.)

**กลุ่มที่ 4** เป็นผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยาซึมวาสทาทินครั้งล่าสุดในเวลาเย็น ใช้ยาเวลาเย็นต่อไป (เวลา 18.00-21.00 น.)

5. ในระหว่างการศึกษา (สัปดาห์ที่ 0-12) ผู้วิจัยได้โทรศัพท์เพื่อติดตามผลการรักษาทุก 6 สัปดาห์ ผู้ป่วยสามารถแจ้งผู้วิจัยเกี่ยวกับปัญหาต่างๆ ที่เกิดขึ้น เช่น อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เป็นต้น และผู้ป่วยสามารถถอนจากการวิจัยได้ตามความสมัครใจตลอดช่วงเวลาที่ศึกษา
6. ในวันสุดท้ายของการวิจัย (สัปดาห์ที่ 12) ผู้ป่วยมาพบแพทย์ตามเวลาที่นัดไว้และได้รับการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ สมุดบันทึกการใช้ยาและการสัมภาษณ์ผู้ป่วย

### ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย (มีนาคม-เมษายน 2548)

1. รวบรวมข้อมูลทั้งหมดของผู้ป่วยจากเวชระเบียน การบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยและการสัมภาษณ์ผู้ป่วยเพื่อบันทึกข้อมูลลงในแบบเก็บข้อมูลและแบบประเมินต่างๆ ตามเอกสารแนบท้ายและกำหนดรหัสของค่าตัวแปรต่างๆ
2. วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและอนุมานตามที่กำหนดในหัวข้อ “การวิเคราะห์ข้อมูล”
3. อภิปรายและสรุปผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยเมื่อผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงใช้ยาซึมวาสทาทินในเวลาเช้ากับเวลาเย็น
4. เขียนรายงานการวิจัย

### 3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิจัยนี้ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) และสถิติเชิงอนุมาน (inferential statistics) โดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 ดังมีรายละเอียดคือ

1. ลักษณะของกลุ่มผู้ป่วย ประสิทธิภาพทางการรักษา การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาและความร่วมมือในการใช้ยา ใช้สถิติเชิงพรรณนา เช่น ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิตและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2. การทดสอบสมมติฐาน “ประสิทธิภาพของยาซิมวาสทาตินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็นในผู้ป่วยนอกสูงอายุไม่มีความแตกต่างกัน” โดยใช้ One-way ANOVA หรือ ANCOVA เพื่อทดสอบความแตกต่างของระดับไขมันในเลือดระหว่างกลุ่มและ Paired t-test เพื่อทดสอบความแตกต่างของระดับไขมันในเลือดภายในกลุ่มเดียวกัน นอกจากนี้ใช้ Chi-squared test หรือ Fisher's Exact test เพื่อทดสอบความแตกต่างของการควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายระหว่างกลุ่ม

3. การทดสอบสมมติฐาน “ความปลอดภัยของยาซิมวาสทาตินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็นในผู้ป่วยนอกสูงอายุไม่มีความแตกต่างกัน” โดยใช้ Chi-squared test หรือ Fisher's Exact test เพื่อทดสอบความแตกต่างของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาระหว่างกลุ่ม

4. การทดสอบสมมติฐาน “ความร่วมมือในการใช้ยาซิมวาสทาตินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็นในผู้ป่วยนอกสูงอายุมีความแตกต่างกัน” โดยใช้ One-way ANOVA หรือ ANCOVA เพื่อทดสอบความแตกต่างของจำนวนครั้งที่ลืมรับประทานยาระหว่างกลุ่มและ Paired t-test เพื่อทดสอบความแตกต่างของจำนวนครั้งที่ลืมรับประทานยาภายในกลุ่มเดียวกัน นอกจากนี้ใช้ Chi-squared test หรือ Fisher's Exact test เพื่อทดสอบความแตกต่างของระดับความร่วมมือในการใช้ยาระหว่างกลุ่ม

เมื่อดำเนินการเก็บข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วยด้วยสถิติที่กำหนดข้างต้นแล้วได้แสดงผลและอภิปรายผลในบทที่ 4

## บทที่ 4

### ผลการวิจัยและอภิปรายผล

ในบทนี้จะแสดงผลการวิจัยพร้อมการอภิปรายผลการวิจัย ได้แก่ ลักษณะของกลุ่มผู้ป่วย ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาซิมวาสทาตินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็น รวมทั้งความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

#### 4.1 ลักษณะของกลุ่มผู้ป่วย

การวิจัยนี้ศึกษาในผู้ป่วยนอกสูงอายุ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกตามที่กำหนดจำนวนทั้งสิ้น 80 ราย (ตารางที่ 14) ระหว่างดำเนินการวิจัยมีผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่ออกจากการวิจัย (drop-out rate = 2.5%) เนื่องจากความไม่สะดวกบางประการ 1 ราย (กลุ่มที่ 4) และเสียชีวิต 1 ราย (กลุ่มที่ 1) ทำให้ในช่วงท้ายของการวิจัยคือประมาณสัปดาห์ที่ 12 มีผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยทั้งสิ้นจำนวน 78 ราย ลักษณะของกลุ่มผู้ป่วยจะแสดงผลเป็น 2 ส่วน คือ ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย และปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและระดับเป้าหมาย LDL-C ของผู้ป่วย เนื่องจากในส่วนแรกเป็นการกล่าวถึงลักษณะของผู้ป่วยโดยทั่วไป (patient's characteristics) และส่วนหลังเป็นข้อมูลเบื้องต้นที่ใช้ในการประเมินประสิทธิผลของการให้ยาซิมวาสทาตินในเวลาที่แตกต่างกันว่าสามารถบรรลุเป้าหมาย LDL-C ของผู้ป่วยแต่ละรายหรือไม่

##### 4.1.1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 80 ราย มีลักษณะทั่วไปดังแสดงในตารางที่ 14 คือ เป็นเพศหญิงจำนวน 43 รายและเพศชายจำนวน 37 ราย ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย  $73.7 \pm 7.0$  ปี น้ำหนักตัวเฉลี่ย  $60.0 \pm 11.5$  กิโลกรัม ส่วนสูงเฉลี่ย  $1.60 \pm 0.08$  เมตรและดัชนีมวลกายเฉลี่ย  $23.4 \pm 3.5$  กิโลกรัมต่อตารางเมตร ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีสิทธิในการรักษาโดยเบิกค่ารักษาจากต้นสังกัด (ร้อยละ 72.5) และไม่มีประวัติแพ้ยามาก่อน (ร้อยละ 92.5) ในด้านการให้ยาซิมวาสทาติน ผู้ป่วยจำนวน 77 ราย (ร้อยละ 96.2) ไม่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อนจึงใช้ยาเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจระดับปฐมภูมิ เมื่อพิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจของผู้ป่วยจำนวนทั้ง 80 รายพบว่า ผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจมีจำนวน 5 ราย (ร้อยละ 6.2) มีผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ในปัจจุบันจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.2) ผู้ป่วยมีความดันเลือด

ตารางที่ 14 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (n = 80)

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วยรวม (ร้อยละ)	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ <sup>a</sup> (ร้อยละ)				p-value <sup>b</sup>
		1	2	3	4	
1. เพศ						
ชาย	37 (46.2)	11 (55.0)	10 (50.0)	7 (35.0)	9 (45.0)	0.62
หญิง	43 (53.8)	9 (45.0)	10 (50.0)	13 (65.0)	11 (55.0)	
2. อายุ (mean ± SD, ปี)	73.7±7.0	73.6± 7.1	73.3±7.4	73.2±6.5	74.6±7.4	0.92
60-69 ปี	27 (33.8)	6 (30.0)	8 (40.0)	6 (30.0)	7 (35.0)	0.18
70-79 ปี	37 (46.2)	10 (50.0)	8 (40.0)	12 (60.0)	7 (35.0)	
80-89 ปี	16 (20.0)	4 (20.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	6 (30.0)	
3. สิทธิในการรักษา						
บัตรทอง	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)	0.76
เบิกต้นสังกัด	58 (72.5)	14 (70.0)	14 (70.0)	15 (75.0)	15 (75.0)	
ชำระเงิน	21 (26.3)	6 (30.0)	6 (30.0)	5 (25.0)	4 (20.0)	
4. ประวัติการแพ้ยา						
แพ้ยา	6 (7.5)	1 (5.0)	0 (0)	3 (15.0)	2 (10.0)	0.19
ไม่แพ้ยา	74 (92.5)	19 (95.0)	20 (100)	17 (85.0)	18 (90.0)	
5. โรคหลอดเลือดหัวใจ						
เป็นโรค	3 (3.8)	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)	0.20
ไม่เป็นโรค	77 (96.2)	18 (90.0)	20 (100)	20 (100)	19 (95.0)	
6. น้ำหนัก (mean ± SD, kg)	60.0±11.5	63.2±11.4	60.7±10.1	56.2±9.8	60.1±13.9	0.29
7. ส่วนสูง (mean ± SD, m)	1.60±0.08	1.62±0.07	1.60±0.07	1.58±0.08	1.59±0.11	0.46
8. ดัชนีมวลกาย (mean ± SD, kg/m <sup>2</sup> )	23.4±3.5	24.0±3.7	23.7±4.0	22.5±2.9	23.5±3.4	0.55
9. ประวัติครอบครัว						
เป็นโรค CHD	5 (6.2)	0 (0)	2 (10.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	0.33
ไม่เป็น CHD	75 (93.8)	20 (100)	18 (90.0)	18 (90.0)	19 (95.0)	
10. สูบบุหรี่ในปัจจุบัน						
สูบบุหรี่	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)	0 (0)	0.42
ไม่สูบบุหรี่	79 (98.8)	20 (100)	20 (100)	19 (95.0)	20 (100)	
11. BP > 140/90 mmHg <sup>c</sup>						
ใช่	52 (65.0)	13 (65.0)	14 (70.0)	12 (60.0)	13 (65.0)	0.93
ไม่ใช่	28 (35.0)	7 (35.0)	6 (30.0)	8 (40.0)	7 (35.0)	

ตารางที่ 14 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วยรวม (ร้อยละ)	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ <sup>a</sup> (ร้อยละ)				p-value <sup>b</sup>
		1	2	3	4	
12. ระดับ HDL-C (mean ± SD, mg/dL)	60.2±16.9	59.1±18.6	57.8±15.1	68.0±18.4	55.8±13.6	0.11
< 40 mg/dL	5 (6.2)	1 (5.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0.29
40-59 mg/dL	36 (45.0)	12 (60.0)	8 (40.0)	5 (25.0)	11 (55.0)	
≥ 60 mg/dL	39 (48.8)	7 (35.0)	10 (50.0)	14 (70.0)	8 (40.0)	
13. การมีโรคร่วม						
จำนวนโรคร่วม (mean ± SD)	1.4±1.0	1.4±1.1	1.4±0.9	1.2±1.0	1.7±0.9	0.45
ไม่พบโรคร่วม	13 (16.2)	3 (15.0)	3 (15.0)	5 (25.0)	2 (10.0)	0.13
พบโรคร่วม	67 (83.8)	17 (21.2)	17 (21.2)	15 (18.8)	18 (22.5)	
จำนวน 1 โรค	34 (42.5)	11 (55.0)	8 (40.0)	9 (45.0)	6 (30.0)	
จำนวน 2 โรค	22 (27.5)	4 (20.0)	7 (35.0)	3 (15.0)	8 (40.0)	
จำนวน 3 โรค	9 (11.3)	0 (0)	2 (10.0)	3 (15.0)	4 (20.0)	
จำนวน 4 โรค	2 (2.5)	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
14. การใช้ยาอื่นร่วม						
จำนวนรายการยาร่วม (mean ± SD)	2.6±1.7	2.8±1.8	2.8±2.0	2.0±1.5	2.8±1.4	0.28
ไม่ใช้ยาอื่น ๆ ร่วม	8 (10.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	4 (20.0)	1 (5.0)	0.91
ใช้ยาอื่น ๆ ร่วม	72 (90.0)	19 (23.8)	18 (22.5)	16 (20.0)	19 (23.8)	
จำนวน 1 รายการ	15 (18.8)	4 (20.0)	4 (20.0)	5 (25.0)	2 (10.0)	
จำนวน 2 รายการ	18 (22.5)	5 (25.0)	3 (15.0)	3 (15.0)	7 (35.0)	
จำนวน 3 รายการ	17 (21.2)	3 (15.0)	4 (20.0)	5 (25.0)	5 (25.0)	
จำนวน 4 รายการ	10 (12.5)	3 (15.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	
จำนวน ≥ 5 รายการ	12 (15.0)	4 (20.0)	4 (20.0)	1 (5.0)	3 (15.0)	

<sup>a</sup> **กลุ่มที่ 1** เป็นผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยาซิมาวาสทาทินครั้งล่าสุดในเวลาเช้า จะใช้ยาเวลาเช้าต่อไป  
**กลุ่มที่ 2** เป็นผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยาซิมาวาสทาทินครั้งล่าสุดในเวลาเช้า จะเปลี่ยนเป็นใช้ยาเวลาเย็น  
**กลุ่มที่ 3** เป็นผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยาซิมาวาสทาทินครั้งล่าสุดในเวลาเย็น จะเปลี่ยนให้ยาเวลาเช้า  
**กลุ่มที่ 4** เป็นผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยาซิมาวาสทาทินครั้งล่าสุดในเวลาเย็น จะใช้ยาเวลาเย็นต่อไป

<sup>b</sup> วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ ANOVA หรือ Chi-squared test

<sup>c</sup> ข้อมูล BP > 140/90 mmHg แสดงผลตามการวัดความดันเลือดหรือใช้ยาลดความดันเลือดของผู้ป่วย

ตารางที่ 15 ข้อมูลโรคร่วมอื่นๆ ของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไขมันในเลือด (n = 80)

โรคร่วมอื่นๆ	จำนวนผู้ป่วยรวม (ร้อยละ)	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ (ร้อยละ)			
		1	2	3	4
1. Hypertension <sup>a</sup>	49 (61.2)	13 (65.0)	12 (60.0)	11 (55.0)	13 (65.0)
2. Depression/ anxiety	10 (12.5)	2 (10.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	1 (5.0)
3. Peptic ulcer	10 (12.5)	3 (15.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	3 (15.0)
4. Diabetes mellitus	7 (8.8)	1 (5.0)	5 (25.0)	0 (0)	1 (5.0)
5. Benign prostate hyperplasia	6 (7.5)	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (10.0)
6. Osteoporosis	6 (7.5)	0 (0)	0 (0)	2 (10.0)	4 (20.0)
7. Osteoarthritis	5 (6.2)	1 (5.0)	0 (0)	1 (5.0)	3 (15.0)
8. Gout	4 (5.0)	0 (0)	0 (0)	2 (10.0)	2 (10.0)
9. Parkinson	4 (5.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	0 (0)	1 (5.0)
9. Myalgia/pain	3 (3.8)	0 (0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
10. Heart disease	3 (3.8)	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)
11. Vertigo	3 (3.8)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0)	1 (5.0)
12. Asthma/COPD	1 (1.2)	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
13. Constipation	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)
14. Eye disease	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)	0 (0)
15. Thyroid disease	1 (1.2)	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

<sup>a</sup> ข้อมูล Hypertension แสดงผลตามการวินิจฉัยโรคของแพทย์ ซึ่งแตกต่างจากข้อมูล BP > 140/90 mmHg ในตารางที่ 14 หน้า 41

ตารางที่ 16 ข้อมูลการใช้ยาอื่นๆ ร่วมกับยาซิมวาสทาทินของผู้ป่วย (n = 80)

การใช้ยาอื่นๆ รวม	จำนวนผู้ป่วยรวม (ร้อยละ)	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ (ร้อยละ)			
		1	2	3	4
1. Antihypertensives	49 (61.2)	13 (65.0)	12 (60.0)	11 (55.0)	13 (65.0)
1.1 Calcium blocker	25 (31.2)	8 (40.0)	6 (30.0)	4 (20.0)	7 (35.0)
1.2 ACEIs/ARBs	29 (36.2)	6 (30.0)	8 (40.0)	6 (30.0)	9 (45.0)
1.3 Beta-blocker	4 (5.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	0 (0)	1 (5.0)
2. Antacids/ antiulcerants	29 (36.2)	9 (45.0)	7 (35.0)	7 (35.0)	6 (30.0)
3. Antiplatelets	20 (25.0)	8 (40.0)	4 (20.0)	4 (20.0)	4 (20.0)
4. Electrolytes	13 (16.2)	2 (10.0)	2 (10.0)	3 (15.0)	6 (30.0)
5. Vitamins	11 (13.8)	1 (5.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	3 (15.0)
6. Anti-inflammatory drugs	8 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	5 (25.0)
7. Antidiabetics	7 (8.8)	1 (5.0)	5 (25.0)	0 (0)	1 (5.0)
8. Antianxiety drugs	6 (7.5)	3 (15.0)	0 (0)	2 (10.0)	1 (5.0)
9. Topical drugs	6 (7.5)	2 (10.0)	0 (0)	2 (10.0)	2 (10.0)
10. Genito-urinary drugs	6 (7.5)	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (10.0)
11. Antidepressants	6 (7.5)	1 (5.0)	4 (20.0)	1 (5.0)	0 (0)
12. Gout preparations	4 (5.0)	0 (0)	0 (0)	2 (10.0)	2 (10.0)
13. Antiparkinson drugs	4 (5.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	0 (0)	1 (5.0)
14. Antivertigos/ Antiemetics	3 (3.8)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0)	1 (5.0)
15. Neurotonics	2 (2.5)	0 (0)	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)
16. Antilipidemics: fenofibrate	2 (2.5)	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)
17. Cardiac drugs	1 (1.2)	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
18. Analgesic drugs	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)	0 (0)
19. Laxative drugs	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)
20. Bisphosphonates/ SERMs	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)
21. Hormones	1 (1.2)	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)



สูงกว่า 140/90 มม.ปรอทหรือใช้ยาลดความดันเลือดจำนวน 52 ราย (ร้อยละ 65.0) และผู้ป่วยมีระดับ HDL-C เฉลี่ยคือ  $60.2 \pm 16.9$  มก./ดล.

ผู้ป่วยทั้งหมด 80 รายที่มีความผิดปกติของไขมันในเลือด ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 42.5) มีโรคร่วมอื่นจำนวน 1 โรคและส่วนที่เหลือจะเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีโรคร่วมหรือมีโรคร่วมตั้งแต่ 2-4 โรค ซึ่งโรคร่วมของผู้ป่วยที่พบบ่อย (ตารางที่ 15) ได้แก่ โรคความดันเลือดสูง (ร้อยละ 61.2) โรคซึมเศร้า และกังวลใจ (ร้อยละ 12.5) โรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ (ร้อยละ 12.5) โรคเบาหวาน (ร้อยละ 8.8) และโรคต่อมลูกหมากโต (ร้อยละ 7.5) เป็นต้น จากการที่ผู้ป่วยมีโรคร่วมอื่นๆ จึงทำให้ต้องใช้ยาอื่นร่วมกับยาซิมาวาสทาตินซึ่งโดยเฉลี่ยใช้จำนวน 1-4 รายการ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 22.5) ใช้ยาอื่นๆ ร่วมด้วยจำนวน 2 รายการ และส่วนที่เหลือจะเป็นผู้ป่วยที่ไม่ใช้ยาอื่นร่วมหรือใช้ยาอื่นร่วมตั้งแต่ 1-8 รายการ ยาที่ผู้ป่วยมักใช้ร่วมกับยาซิมาวาสทาติน (ตารางที่ 16) คือ ยาลดความดันเลือด (ร้อยละ 61.2) ยาลดกรดและรักษาแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ (ร้อยละ 36.2) ยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (ร้อยละ 25.0) เกลือแร่ (ร้อยละ 16.2) และวิตามิน (ร้อยละ 13.8) เป็นต้น

เมื่อพิจารณาลักษณะของกลุ่มผู้ป่วยแยกเป็น 4 กลุ่มๆ ละ 20 คน ดังแสดงในตารางที่ 14-16 พบว่า ข้อมูลเมื่อเริ่มต้นการศึกษา (baseline data) ซึ่งรวมถึงลักษณะทั่วไป ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ โรคร่วมและยาอื่นที่ผู้ป่วยใช้ ในผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ( $p > 0.05$ ) โดยมีรายละเอียดที่สำคัญดังนี้

1. เพศของผู้ป่วย มีสัดส่วนการกระจายของเพศชายและหญิงในแต่ละกลุ่มใกล้เคียงกันคือประมาณร้อยละ 50 โดยทั่วไปผู้ป่วยสูงอายุเพศชายและหญิงมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจที่ไม่แตกต่างกัน (35) จึงช่วยในการควบคุมตัวแปรกวนนี้ในกลุ่มตัวอย่างทั้ง 4 กลุ่มได้

2. อายุของผู้ป่วย โดยเฉลี่ยในแต่ละกลุ่มและการกระจายของผู้ป่วยในช่วงอายุต่างๆ ไม่แตกต่างกัน อายุที่มากขึ้นเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (6) ดังนั้นเมื่อกลุ่มตัวอย่างทั้ง 4 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในด้านอายุจึงช่วยในการควบคุมตัวแปรกวนนี้

3. สถิติในการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในทุกกลุ่มคือประมาณร้อยละ 70-75 เป็นข้าราชการบำนาญซึ่งมีสิทธิในการรักษาโดยเบิกค่ารักษาจากต้นสังกัด จึงมีเวลาว่างและให้ความร่วมมือในการศึกษานี้เป็นอย่างดี รวมทั้งมีความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับโรคและการใช้ยาเมื่อ

ผู้วิจัยให้คำแนะนำต่างๆ ส่วนผู้ป่วยที่ต้องชำระเงินเองจำนวนร้อยละ 20-30 เป็นผู้สูงอายุทั่วไปที่ต้องให้คำแนะนำในด้านต่างๆ และต้องใช้เวลาในการทำความเข้าใจเกี่ยวกับการศึกษา

4. ประวัติการแพ้ยา ในทุกกลุ่ม ผู้ป่วยเกือบทั้งหมด (ร้อยละ 85-100) ไม่มีประวัติแพ้ยามาก่อน

5. ประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ ในการวิจัยนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในทุกกลุ่ม (ร้อยละ 90-100) ไม่เคยเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษาต้องเป็นผู้ป่วยที่ใช้ยาซิมวาสทาทินเป็นเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์และสามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามระดับเป้าหมายทำให้มีจำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจเพียง 3 ราย

6. น้ำหนักตัวของผู้ป่วย โดยเฉลี่ยในแต่ละกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน โดยทั่วไปน้ำหนักตัวที่มากขึ้นจะมีความสัมพันธ์กับระดับไขมันในเลือดที่สูงขึ้น ดังนั้นการควบคุมตัวแปรภวนนี้จะช่วยทำให้ผลการศึกษามีความถูกต้อง

7. ส่วนสูงของผู้ป่วยเช่นเดียวกับน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ในแต่ละกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน จึงช่วยในการควบคุมตัวแปรภวนนี้ได้

8. ดัชนีมวลกายของผู้ป่วย เป็นตัวชี้วัดโรคอ้วนหรือภาวะโภชนาการของผู้ป่วย ในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มมีดัชนีมวลกายของผู้ป่วยโดยเฉลี่ยไม่มีความแตกต่างกัน จึงแสดงว่าผู้ป่วยมีภาวะโภชนาการที่ใกล้เคียงกันและไม่ใช่โรคอ้วน คือมีดัชนีมวลกายเฉลี่ยทั้งหมดเท่ากับ  $23.4 \pm 3.5$  กิโลกรัมต่อตารางเมตร

9. ประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ ผู้ป่วยในทุกกลุ่มส่วนใหญ่ (ร้อยละ 90-100) ไม่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ คือไม่มีบิดาเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจก่อนอายุ 55 ปี หรือมารดาหรือญาติสายตรงเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจก่อนอายุ 65 ปี การมีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (6,35) ดังนั้นเมื่อกลุ่มตัวอย่างทั้ง 4 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในด้านประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ จึงลดความผันแปรเนื่องจากตัวแปรภวนนี้

10. การสูบบุหรี่ในปัจจุบัน ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดในทุกกลุ่มไม่สูบบุหรี่แต่มีผู้ป่วยเพียง 1 รายที่สูบบุหรี่ ดังนั้นจึงสามารถควบคุมปัจจัยเสี่ยงนี้เป็นตัวแปรภวนที่สำคัญได้

11. โรคความดันเลือดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจที่มีความสำคัญมาก (6,35) การวิจัยนี้มีผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันเลือดสูง (ความดันเลือดมากกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอทหรือรับประทานยาลดความดันเลือดในปัจจุบัน) ทั้งหมดจำนวน 52 ราย

และกระจายใน 4 กลุ่มเท่าๆ กัน ดังนั้นโรคความดันเลือดสูงของผู้ป่วยซึ่งเป็นตัวแปรทวนจึงกระจายในทุกกลุ่มใกล้เคียงกัน

12. ระดับ HDL-C ที่ลดลงจะเพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มและการกระจายของผู้ป่วยในช่วงระดับ HDL-C ต่างๆ ไม่มีความแตกต่างกัน ซึ่งจะช่วยควบคุมปัจจัยเสี่ยงนี้

13. โรคร่วมอื่นๆ เช่น โรคซึมเศร้าและกังวลใจ โรคเบาหวาน และโรคของต่อมไทรอยด์ เป็นต้น อาจมีผลต่อเมแทบอลิซึมของไขมันและโรคหลอดเลือดหัวใจ ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มมีการกระจายของจำนวนโรคร่วมไม่แตกต่างกัน ดังนั้นผลการศึกษาคงสะท้อนผลของการใช้ยาซิมวาสทาทินในเวลาที่แตกต่างกันได้

14. การใช้ยาอื่นร่วม เช่น ยาลดความดันเลือด ยาลดกรดและรักษาแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ และยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด เป็นต้น อาจส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาซิมวาสทาทินของผู้ป่วย ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มมีการกระจายของจำนวนและรายการยาที่ใช้ร่วมไม่แตกต่างกัน ดังนั้นเช่นเดียวกับปัจจัยเกี่ยวกับโรคร่วม ผลการศึกษาคงสะท้อนผลของการใช้ยาซิมวาสทาทินในเวลาที่แตกต่างกันได้

#### 4.1.2 ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและระดับเป้าหมาย LDL-C ของผู้ป่วย

เมื่อพิจารณาข้อมูลด้านปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจของผู้ป่วย (ตารางที่ 17) ทั้ง 80 รายตามแนวทางของ NCEP (ATPIII) พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 41.2) มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ 1 ปัจจัยและผู้ป่วยส่วนที่เหลือไม่มีปัจจัยเสี่ยงหรือมีปัจจัยเสี่ยงจำนวน 2 และ 3 ปัจจัย คิดเป็นจำนวนร้อยละ 18.8, 33.8 และ 6.2 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามเมื่อทดสอบทางสถิติด้วย Chi-squared test พบว่าผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในด้านจำนวนปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ( $p > 0.05$ ) ดังแสดงในตารางที่ 17 และแสดงจำนวนผู้ป่วยแยกตามปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจให้มีความชัดเจนขึ้นในรูปที่ 5

การประเมินระดับเป้าหมาย LDL-C ของผู้ป่วย (ตารางที่ 17) ทั้ง 80 รายจากจำนวนปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตามแนวทางของ NCEP (ATPIII) จะแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตามที่ระบุไว้ในบทที่ 1 คือ

- 1) กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (high-risk group) คือผู้ที่ เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจหรือมีความเสี่ยงเท่ากับโรคหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่ โรคหลอดเลือดแดงแข็งอื่นๆ และ

- โรคเบาหวาน เป็นต้น (มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี มากกว่า ร้อยละ 20) มีระดับเป้าหมาย LDL-C น้อยกว่า 100 มก./ดล.
- 2) กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงปานกลาง (moderately high-risk group) คือผู้ที่มีจำนวนปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป (มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี ร้อยละ 10-20) มีระดับเป้าหมาย LDL-C น้อยกว่า 130 มก./ดล.
- 3) กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ (low-risk group) คือผู้ที่มีจำนวนปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจน้อยกว่า 2 ข้อ มีระดับเป้าหมาย LDL-C น้อยกว่า 160 มก./ดล.

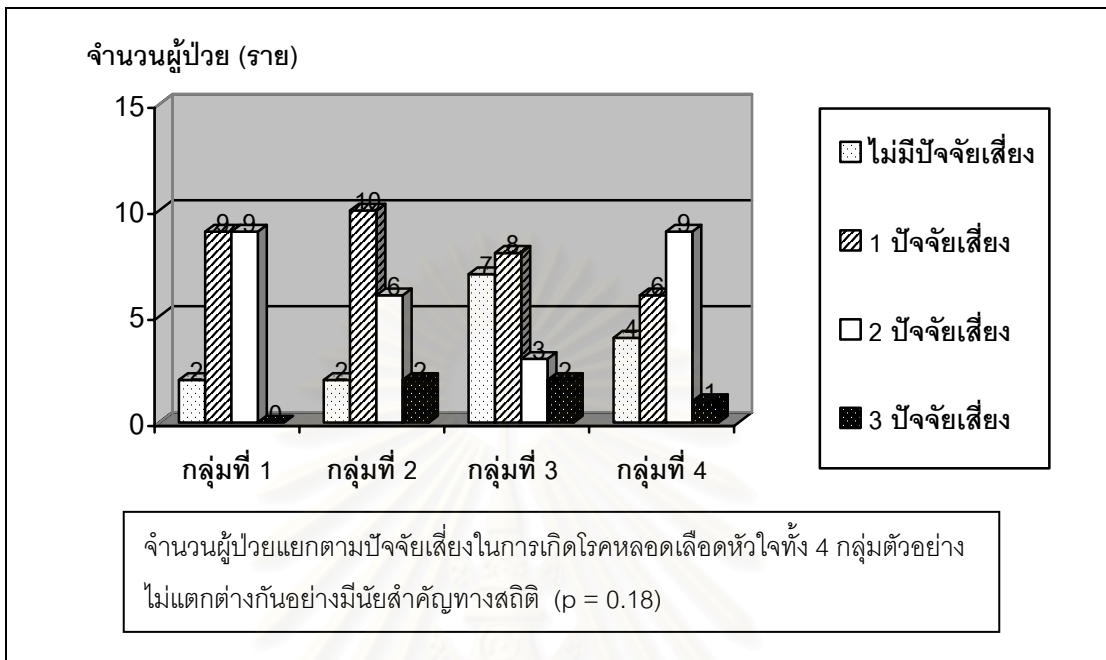
ในผู้ป่วยทั้งหมด 80 ราย ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 52.5) มีระดับเป้าหมาย LDL-C น้อยกว่า 160 มก./ดล. ซึ่งจัดเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ ส่วนผู้ป่วยที่เหลือเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงปานกลางและความเสี่ยงสูงซึ่งมีระดับเป้าหมาย LDL-C น้อยกว่า 130 มก./ดล. และน้อยกว่า 100 มก./ดล. คิดเป็นร้อยละ 35.0 และ 12.5 ตามลำดับ เมื่อทดสอบทางสถิติด้วย Chi-squared test พบว่า มีแนวโน้มเช่นเดียวกับปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ กล่าวคือ ผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มมีระดับเป้าหมาย LDL-C ไม่แตกต่างกันที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ( $p > 0.05$ ) ดังแสดงในตารางที่ 17 และรูปที่ 6 ซึ่งแสดงจำนวนผู้ป่วยแยกตามระดับเป้าหมาย LDL-C

ตารางที่ 17 จำนวนผู้ป่วยแยกตามจำนวนปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและระดับเป้าหมาย LDL-C (n=80)

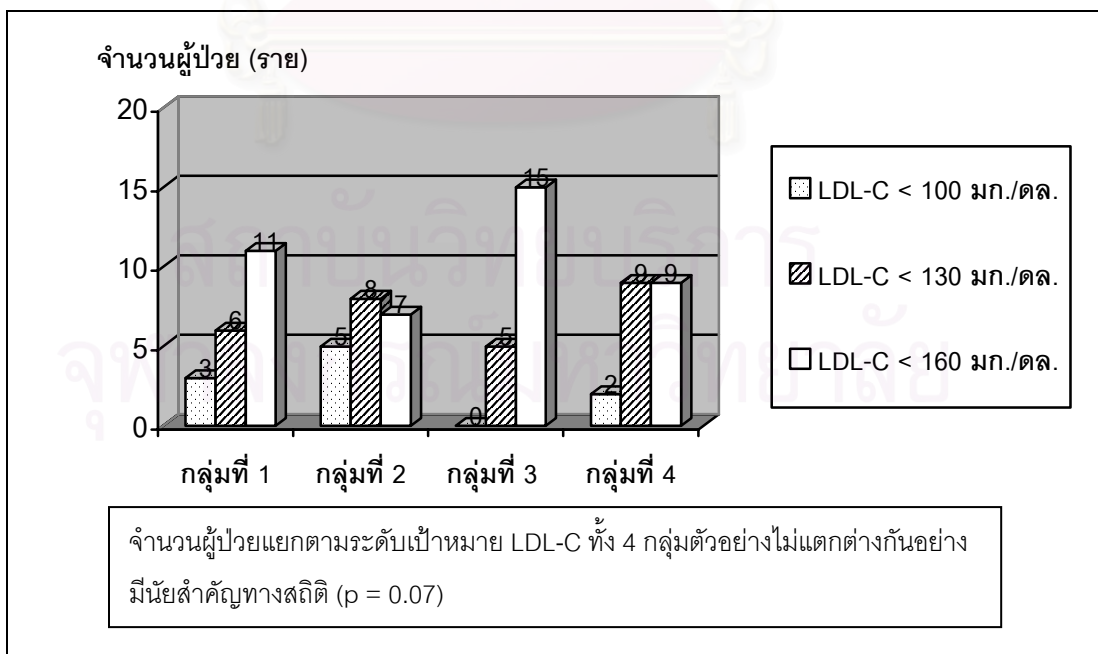
ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วยรวม (ร้อยละ)	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ (ร้อยละ)				p-value <sup>a</sup>
		1	2	3	4	
ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ						
1. ไม่มีปัจจัยเสี่ยง <sup>b</sup>	15 (18.8)	2 (10.0)	2 (10.0)	7 (35.0)	4 (20.0)	0.18
CHD/CHD-equivalents	1 (1.2)	0 (0)	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)	
2. มีปัจจัยเสี่ยง	65 (81.2)	18 (90.0)	18 (90.0)	13 (65.0)	16 (80.0)	
- 1 ปัจจัยเสี่ยง	33 (41.2)	9 (45.0)	10 (50.0)	8 (40.0)	6 (30.0)	
CHD/CHD-equivalents	5 (6.2)	4 (20.0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)	
- 2 ปัจจัยเสี่ยง	27 (33.8)	9 (45.0)	6 (30.0)	3 (15.0)	9 (45.0)	
CHD/CHD-equivalents	4 (5.0)	3 (15.0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)	
- 3 ปัจจัยเสี่ยง	5 (6.2)	0 (0)	2 (10.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	
CHD/CHD-equivalents	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
ระดับเป้าหมาย LDL-C						
1. high-risk group (CHD or CHD risk equivalents)						0.07
< 100 mg/dL	10 (12.5)	3 (15.0)	5 (25.0)	0 (0)	2 (10.0)	
CHD	3 (3.8)	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)	
DM	7 (8.7)	1 (5.0)	5 (25.0)	0 (0)	1 (5.0)	
2. moderately high-risk group (2 <sup>+</sup> risk factors)						
< 130 mg/dL	28 (35.0)	6 (30.0)	8 (40.0)	5 (25.0)	9 (45.0)	
3. low-risk group (0-1 risk factors)						
< 160 mg/dL	42 (52.5)	11 (55.0)	7 (35.0)	15 (75.0)	9 (45.0)	

<sup>a</sup> วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ Chi-squared test

<sup>b</sup> ผู้ป่วยทุกรายมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจคือเป็นผู้สูงอายุ แต่มีระดับ HDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 60 มก./ดล. ดังนั้นจึงจัดเป็นกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง



รูปที่ 5 จำนวนผู้ป่วยแยกตามปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจของผู้ป่วย



รูปที่ 6 จำนวนผู้ป่วยแยกตามระดับเป้าหมาย LDL-C ของผู้ป่วย

## 4.2 ประสิทธิภาพของยาซิมวาสทาตินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็น

ผู้ป่วยนอกสูงอายุที่ถูกแบ่งแบบสุ่มออกเป็น 4 กลุ่มๆ ละ 20 คน เมื่อสิ้นสุดการวิจัยมีผู้ป่วยเหลือเพียง 78 ราย (drop-out rate = 2.5%) ดังนั้นการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาซิมวาสทาตินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็นในผู้ป่วยจึงวิเคราะห์เฉพาะข้อมูลของผู้ป่วย 78 รายที่เหลืออยู่ (per-protocol analysis) ผลการศึกษาจะแสดงเป็น 2 ส่วน คือ ระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยและการควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย

### 4.2.1 ระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วย

ระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วย (LDL-C, TC, HDL-C และ TG) ในแต่ละกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 0 และ 12 แสดงในตารางที่ 18 เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับไขมันในเลือดระหว่างกลุ่มผู้ป่วยทั้งสี่ที่สัปดาห์ที่ 0 (baseline data) พบว่า ระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับไขมันในเลือดระหว่างกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 12 ได้ใช้สถิติ ANCOVA โดยมีระดับไขมันในเลือดที่สัปดาห์ที่ 0 เป็นตัวแปรปรวนร่วม (covariate) เพื่อให้ผลการศึกษาที่มีความถูกต้องมากยิ่งขึ้น ผลการศึกษพบว่าระดับ LDL-C, TC, HDL-C และ TG โดยเฉลี่ยที่สัปดาห์ที่ 12 ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอธิบายได้ว่าผลในกลุ่มที่ 1 และ 4 ซึ่งเป็นกลุ่มควบคุมไม่มีการเปลี่ยนแปลงระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 12 จึงช่วยยืนยันว่าผลในกลุ่มที่ 2 และ 3 ก็ไม่เปลี่ยนแปลงแม้ว่าผู้ป่วยจะใช้ยาในเวลาที่แตกต่างกัน ซึ่งแสดงว่า**ประสิทธิภาพของยาซิมวาสทาตินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็นในผู้ป่วยนอกสูงอายุไม่มีความแตกต่างกัน** ผลการศึกษานี้มีความสอดคล้องบางส่วนกับงานวิจัยของ Saito และคณะ (5), Lund และคณะ (19), และ Wallace และคณะ (20) ที่พบว่าระดับ HDL-C และ TG โดยเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ใช้ยาซิมวาสทาตินในเวลาเช้าและเวลาเย็นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ผลการวิจัยเหล่านี้มีความขัดแย้งกับผลการวิจัยครั้งนี้คือ พบว่าระดับ LDL-C และ TC เฉลี่ยของผู้ป่วยที่ใช้ยาซิมวาสทาตินในเวลาเช้าจะสูงกว่าในเวลาเย็นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ผลการวิจัยที่แตกต่างนี้อาจเนื่องจากการวิจัยเหล่านี้ใช้ยาซิมวาสทาตินในขนาดตั้งแต่ 2.5-40 มิลลิกรัมต่อวัน และศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยชาวต่างประเทศที่มีช่วงอายุต่างๆ ซึ่งมีลักษณะเฉพาะที่แตกต่างจากคนไทย เช่น การขจัดยาออกจากร่างกาย พฤติกรรมในการรับประทานอาหาร ความร่วมมือในการใช้ยา การมีโรคร่วมหลายชนิดและมีการใช้ยาอื่นๆ ร่วมกับยาซิมวาสทาติน เป็นต้น ซึ่งตัวแปรเหล่านี้อาจส่งผลต่อ

ตารางที่ 18 ระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วย (n=78)

ไขมันในเลือด	ระดับไขมันในเลือดกลุ่มที่ (mean ± SD, mg/dL)				p-value <sup>a</sup>
	1	2	3	4	
ระดับ LDL-C					} 0.071
สัปดาห์ที่ 0	104.7±24.4	102.8±24.9	118.2±23.4	105.3±19.4	
สัปดาห์ที่ 12	102.7±27.4	96.1±24.0	120.6±24.4	109.3±21.8	
ความแตกต่าง (p-value) <sup>b</sup>	-2.0±18.1 (0.644)	-6.7±18.0 (0.112)	2.4±15.7 (0.512)	4.0±11.5 (0.147)	
% mean change	- 1.9	- 6.5	2.0	3.8	
ระดับ TC					} 0.306
สัปดาห์ที่ 0	177.4±34.0	173.6±27.9	195.3±26.1	178.5±26.1	
สัปดาห์ที่ 12	168.7±33.6	172.4±32.0	194.6±25.8	177.1±23.8	
ความแตกต่าง (p-value) <sup>b</sup>	-8.7±24.4 (0.141)	-1.2±29.1 (0.850)	-0.7±23.7 (0.889)	-1.4±13.0 (0.638)	
% mean change	- 4.9	- 0.7	- 0.4	- 0.8	
ระดับ HDL-C					} 0.644
สัปดาห์ที่ 0	57.1±16.7	57.8±15.1	68.0±18.4	56.2±13.9	
สัปดาห์ที่ 12	56.9±17.8	59.2±16.8	68.8±18.6	59.2±14.7	
ความแตกต่าง (p-value) <sup>b</sup>	-0.2±8.1 (0.911)	1.4±5.0 (0.224)	0.8±7.2 (0.606)	2.9±4.8 (0.015*)	
% mean change	- 0.4	2.4	1.2	5.3	
ระดับ TG					} 0.486
สัปดาห์ที่ 0	104.1±36.9	110.6±33.5	114.9±47.2	118.6±51.0	
สัปดาห์ที่ 12	120.3±55.6	110.8±33.1	109.7±34.7	118.1±56.1	
ความแตกต่าง (p-value) <sup>b</sup>	16.2±54.3 (0.210)	0.2±26.3 (0.973)	-5.2±33.4 (0.495)	-0.5±38.7 (0.958)	
% mean change	15.6	0.2	- 4.5	- 0.4	

<sup>a</sup>วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ ANCOVA

<sup>b</sup>วิเคราะห์ความแตกต่างภายในกลุ่มระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 12 ด้วยสถิติ Paired t-test

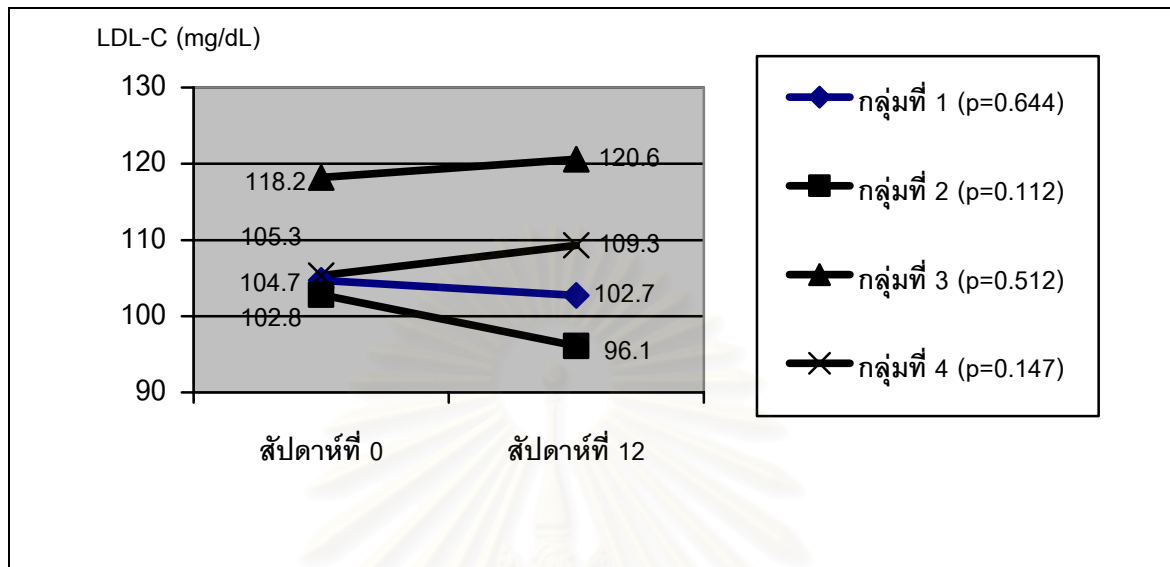
\* มีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)



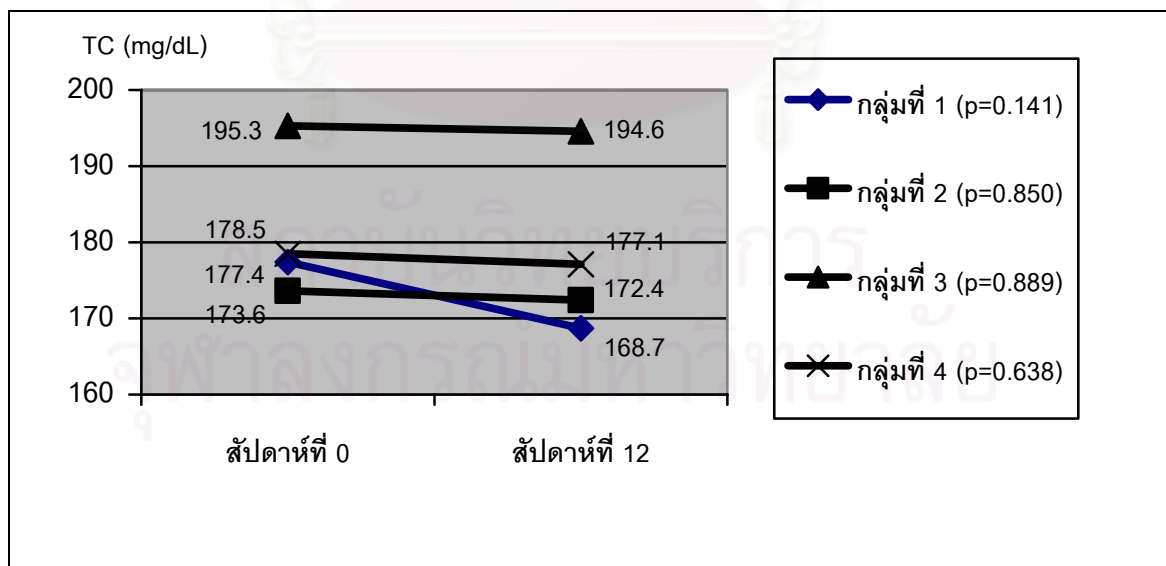
ระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยได้ แต่การวิจัยนี้เป็นการศึกษาประสิทธิผลของยาซิมวาสทาตินในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันเท่านั้นและศึกษาในผู้สูงอายุไทยโดยตรง ดังนั้นผลการวิจัยนี้ชี้ว่าผู้ป่วยสูงอายุสามารถใช้ยาซิมวาสทาตินในเวลาเช้าหรือเวลาเย็นก็มีประสิทธิผลในการรักษาที่ดี จึงมีความแตกต่างจากข้อแนะนำเดิมที่ให้ยาในเวลาเย็นตามผลการวิจัยที่ผ่านมา

การที่สามารถใช้ยาซิมวาสทาตินซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตสั้นขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันในเวลาใดก็ได้ อาจอธิบายได้จากเหตุผลทางด้านเภสัชพลศาสตร์ (ผลในการลดระดับไขมันในเลือด) และเภสัชจลนศาสตร์ เช่น งานวิจัยของ Copher และคณะ (13) ในปี 2002 ซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาซิมวาสทาตินที่ให้วันละครั้งและวันเว้นวัน (ขนาดยาเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า) ผลการศึกษาพบว่าระดับไขมันในเลือด ได้แก่ LDL-C, TC, HDL-C และ TG ทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ดังนั้นแม้ว่าการให้ยาซิมวาสทาตินซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตสั้นวันเว้นวันก็ให้ผลในการลดระดับไขมันในเลือดไม่แตกต่างกับการให้ยาวันละครั้ง นอกจากนี้ยังยืนยันได้จากงานวิจัยของ Cilla และคณะ (64) ในปี 1996 ที่ศึกษาความสัมพันธ์ของเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของยา Atorvastatin (ยากุ่มสแตตินที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว) ที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็น ซึ่งพบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ Cmax และ AUC<sub>0-24</sub> ในกลุ่มที่ใช้ยาเวลาเช้าสูงกว่ากลุ่มที่ใช้ยาเวลาเย็น แต่ผลในการลดระดับไขมันในเลือด ได้แก่ LDL-C, TC, HDL-C, VLDL-C, TG, Apolipoprotein A-I และ Apolipoprotein B ทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลการวิจัยนี้ชี้ให้เห็นว่าผลในการลดระดับไขมันในเลือดอาจไม่มีความสัมพันธ์กับค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

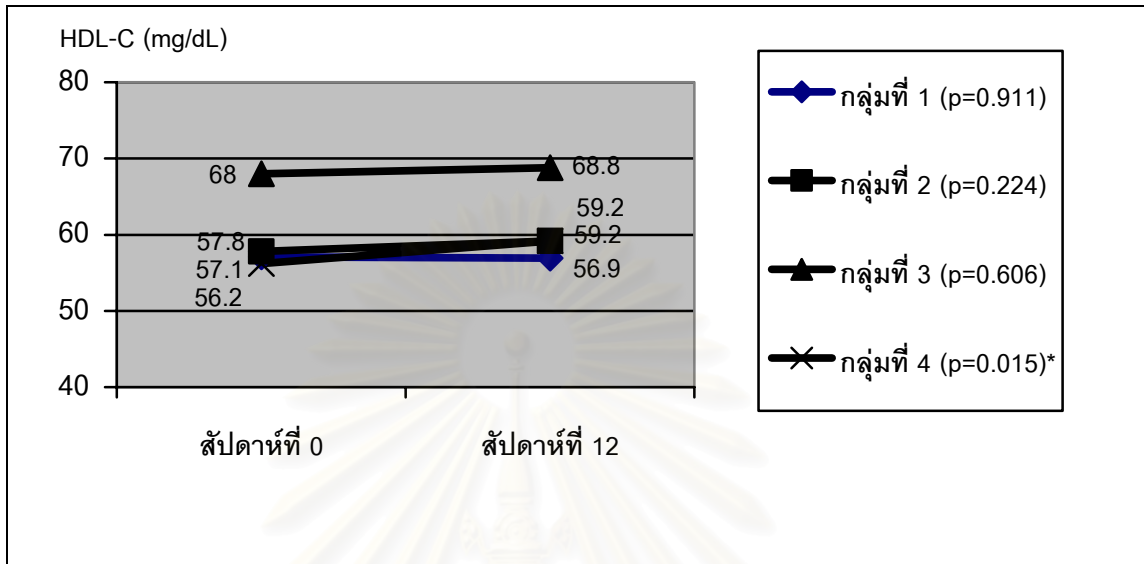
เมื่อเปรียบเทียบระดับ LDL-C, TC, HDL-C และ TG ระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 12 ภายในแต่ละกลุ่มผู้ป่วย (ตารางที่ 18 และรูปที่ 7-10) โดยใช้สถิติ Paired t-test จะพบว่าระดับ LDL-C, TC, HDL-C และ TG ภายในแต่ละกลุ่มเกือบทั้งหมดไม่มีความแตกต่างกัน ยกเว้นในกลุ่มที่ 4 ที่มีค่าเฉลี่ยของ HDL-C สัปดาห์ที่ 0 ต่ำกว่าสัปดาห์ที่ 12 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ซึ่งความแตกต่างในกลุ่มที่ 4 นี้ อาจเป็นผลจากปัจจัยอื่น เช่น การควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย เป็นต้น ที่ไม่ใช่เวลาในการใช้ยาซิมวาสทาตินของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงระดับ HDL-C โดยเฉลี่ยจาก 56.2 มก./ดล. เป็น 59.2 มก./ดล. ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก เพราะค่านี้อยู่ระหว่าง 40-60 มก./ดล. ซึ่งอยู่ในช่วงปกติ



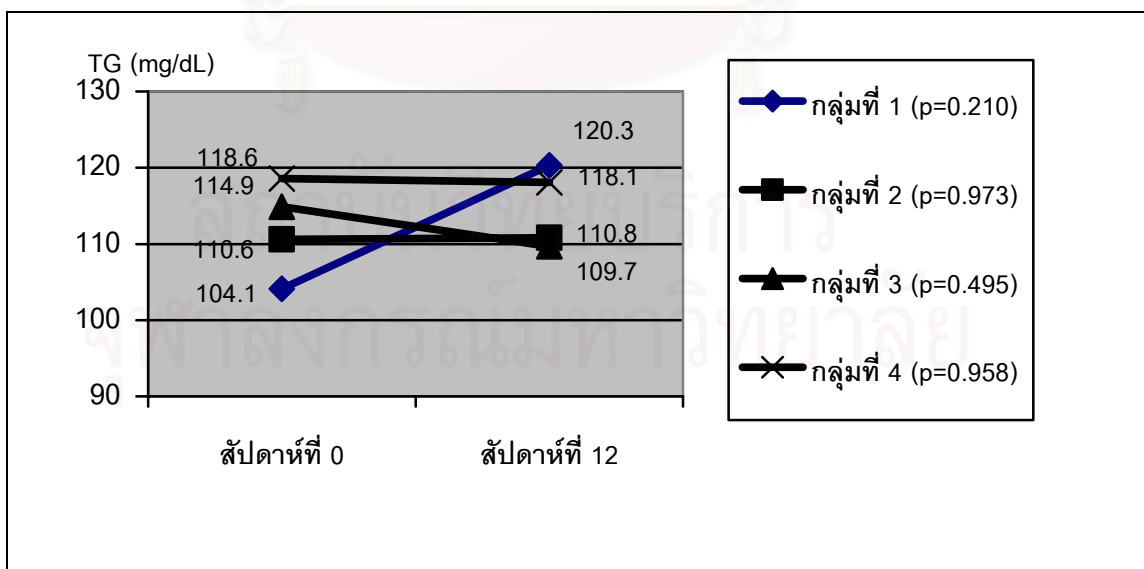
รูปที่ 7 ระดับ LDL-C ในแต่ละกลุ่มตัวอย่าง



รูปที่ 8 ระดับ TC ในแต่ละกลุ่มตัวอย่าง



รูปที่ 9 ระดับ HDL-C ในแต่ละกลุ่มตัวอย่าง



รูปที่ 10 ระดับ TG ในแต่ละกลุ่มตัวอย่าง

ในกรณีของการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันเฉลี่ย (% mean change) ระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 12 ในแต่ละกลุ่ม (ตารางที่ 18) พบว่า ระดับ LDL-C มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ในช่วง -6.5% ถึง +3.8% ระดับ TC มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ในช่วง -4.9% ถึง -0.4% ระดับ HDL-C มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ในช่วง -0.4% ถึง +5.3% และระดับ TG มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ในช่วง -4.5% ถึง +15.6% ซึ่งจะเห็นได้ว่าการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันเฉลี่ยของทุกกลุ่มค่อนข้างน้อยและไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก จึงแสดงว่าการใช้ยาซิมาวาสทาตินในเวลาเช้าหรือเวลาเย็นก็มีประสิทธิผลในการรักษาเช่นเดียวกัน

#### 4.2.2 การควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย

การควบคุมระดับ LDL-C ของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 12 แสดงในตารางที่ 19 และแสดงให้เห็นชัดเจนในแผนภูมิแท่งตามรูปที่ 11 ผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มสามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายที่สัปดาห์ที่ 12 ได้ร้อยละ 95 และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่า **ประสิทธิผลของยาซิมาวาสทาตินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็นในผู้ป่วยนอกสูงอายุไม่มีความแตกต่างกัน** ซึ่งผลการศึกษานี้ช่วยยืนยันผลการเปรียบเทียบระดับของไขมันในเลือดของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มตามข้อ 4.2.1

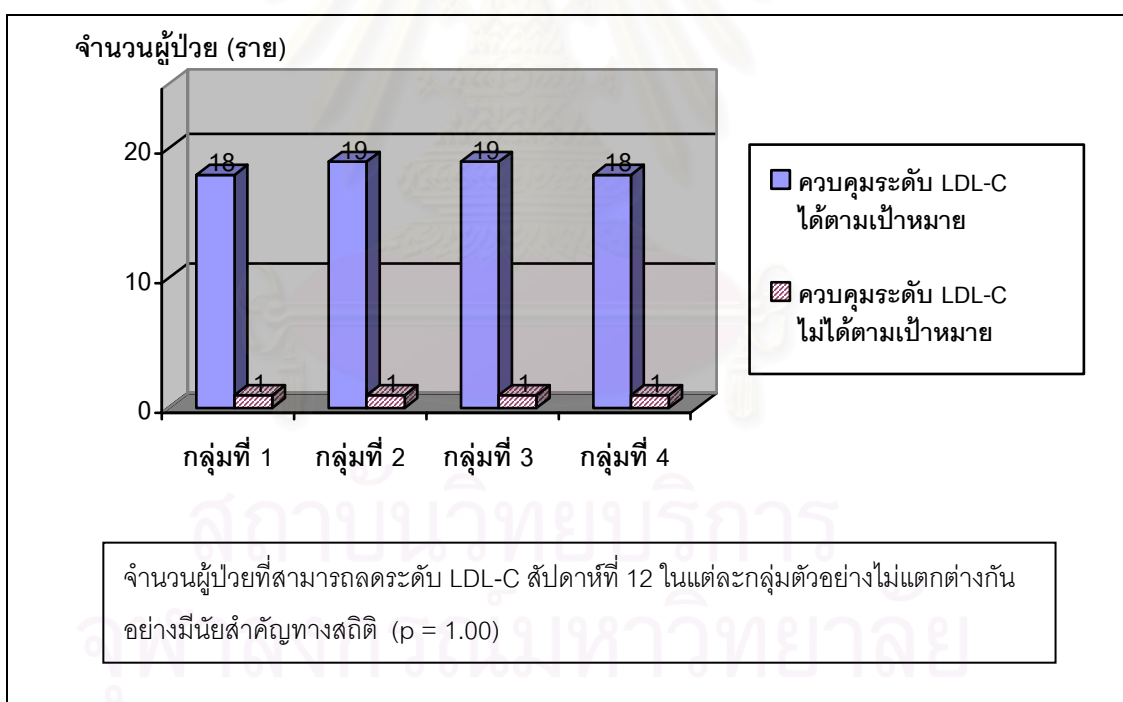
#### 4.3 ความปลอดภัยของยาซิมาวาสทาตินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็น

ความปลอดภัยของยาซิมาวาสทาตินในการศึกษานี้ประเมินจากการตรวจร่างกายโดยแพทย์ การสัมภาษณ์ความผิดปกติที่เกิดขึ้นจากผู้ป่วยและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ในกรณีที่ระดับเอนไซม์ AST และ ALT มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติหรือ CK มากกว่า 10 เท่าของค่าปกติจะถือว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เมื่อติดตามด้านความปลอดภัยของการใช้ยาซิมาวาสทาตินในเวลาที่แตกต่างกันเป็นเวลาประมาณ 12 สัปดาห์ ทั้ง 4 กลุ่ม (จำนวน 78 ราย) พบว่า ไม่มีผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาซิมาวาสทาติน ซึ่งยืนยันจากผลการตรวจร่างกายของแพทย์และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่าระดับ AST, ALT หรือ CK ของผู้ป่วยทุกรายอยู่ในช่วงปกติหรือใกล้เคียงกับค่าปกติ ดังแสดงในตารางที่ 20-21 สำหรับการติดตามความปลอดภัยของยาจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย พบว่า มีอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นคือ อาการปวดกล้ามเนื้อ (3 ราย) และปวดศีรษะ (1 ราย) รวมผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งสิ้น 4 ราย และเมื่อประเมินความสัมพันธ์เชิงเหตุผลของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นโดยวิธีการของ

ตารางที่ 19 การควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย (n=78)

การควบคุม LDL-C	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ (ร้อยละ)				p-value <sup>a</sup>
	1	2	3	4	
ได้ตามเป้าหมาย	18 (94.7)	19 (95.0)	19 (95.0)	18 (94.7)	1.00
ไม่ได้ตามเป้าหมาย	1 (5.3)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.3)	

<sup>a</sup>วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ Chi-squared test



รูปที่ 11 การควบคุมระดับ LDL-C ในแต่ละกลุ่มตัวอย่าง

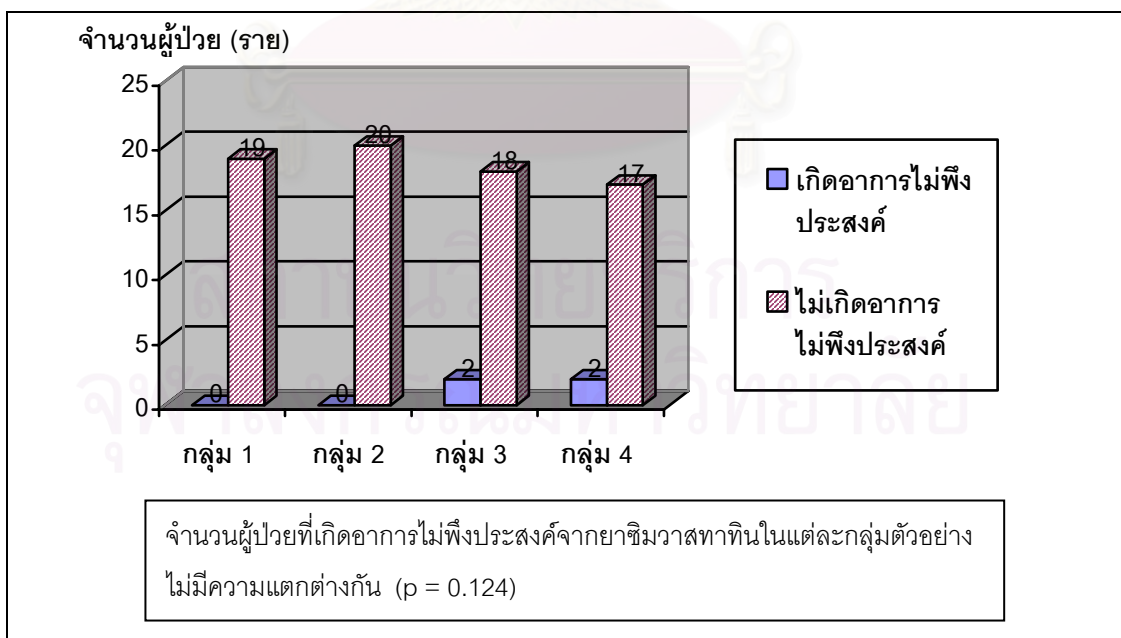
ตารางที่ 20 ความปลอดภัยของยาซิมวาสทาตินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็น (n=78)

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ (ร้อยละ)							
	1		2		3		4	
	สัปดาห์ ที่ 0	สัปดาห์ ที่ 12	สัปดาห์ ที่ 0	สัปดาห์ ที่ 12	สัปดาห์ ที่ 0	สัปดาห์ ที่ 12	สัปดาห์ ที่ 0	สัปดาห์ ที่ 12
<b>ผลการตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ</b>								
ระดับ AST								
0-37 U/L	19(100)	19(100)	20(100)	20(100)	20(100)	20(100)	18(95)	19(100)
38-50 U/L	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
ระดับ ALT								
0-41 U/L	18(95)	18(95)	19(95)	19(95)	20(100)	20(100)	17(90)	18(95)
42-50 U/L	1 (5)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	1 (5)
ระดับ CK								
25-200 U/L	19(100)	19(100)	20(100)	20(100)	19(95)	19(95)	18(95)	17(90)
201-350 U/L	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	1 (5)
351-500 U/L	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
<b>อาการไม่พึงประสงค์ จากยา</b>								
เกิดอาการไม่พึง ประสงค์		0 (0)		0 (0)		2 (10)		2 (10)
ปวดกล้ามเนื้อ		[0]		[0]		[1]		[2]
ปวดศีรษะ		[0]		[0]		[1]		[0]
ไม่เกิดอาการไม่พึง ประสงค์		19(100)		20(100)		18(90)		17(90)
(p = 0.124) <sup>a</sup>								
<b>การเกิดอันตรกิริยา ของยาซิมวาสทาติน</b>								
เกิดอันตรกิริยากับ ยาฟิโนไฟเบรท		1 (5)		0 (0)		0 (0)		1 (5)
ไม่เกิดอันตรกิริยา		18(95)		20(100)		20(100)		18(95)
(p = 0.402) <sup>a</sup>								

<sup>a</sup>วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ Chi-squared test

ตารางที่ 21 การประเมินผลของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

วิธีการประเมิน อาการไม่พึงประสงค์จากยา	จำนวนผู้ป่วยที่แยกตาม ผลการประเมินอาการไม่พึงประสงค์			
	ใช่แน่นอน	น่าจะใช่	เป็นไปได้	ไม่น่าจะใช่
อาการปวดกล้ามเนื้อ (3 ราย)				
คณะกรรมการอาหารและยา	0	1	2	0
Naranjo's Algorithm	0	1	2	0
อาการปวดศีรษะ (1 ราย)				
คณะกรรมการอาหารและยา	0	0	1	0
Naranjo's Algorithm	0	0	1	0



รูปที่ 12 จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาซิมวาสาทิน

คณะกรรมการอาหารและยา (อ.ย.) และ Naranjo's Algorithm พบว่าระดับความเป็นไปได้ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มีความสอดคล้องกันทุกราย กล่าวคือ มีผู้ป่วย 3 รายที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อและผลการประเมินพบว่าอยู่ในระดับ “น่าจะใช้” 1 รายและ “เป็นไปได้” 2 ราย ในผู้ป่วย 1 ราย (ในกลุ่มที่ 4) ที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อระดับ “น่าจะใช้” มีระดับ CK เพิ่มขึ้นจาก 313 U/L เมื่อสัปดาห์ที่ 0 เป็น 372 U/L ที่สัปดาห์ที่ 12 แต่ระดับ LDL-C ของผู้ป่วยอยู่ในเป้าหมายที่ควบคุมได้ ผู้วิจัยจึงปรึกษาแพทย์ ซึ่งแพทย์ให้ผู้ป่วยหยุดยาเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์และมาติดตามผลการรักษาต่อไปส่วนผู้ป่วยอีก 2 ราย (ในกลุ่มที่ 3 และ 4) ที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อระดับ “เป็นไปได้” แพทย์พิจารณาว่าอาการไม่รุนแรงจึงให้ครีมนวดกล้ามเนื้อและให้ใช้ยาต่อไป นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วย 1 ราย (ในกลุ่มที่ 3) ที่มีอาการปวดศีรษะในระดับ “เป็นไปได้” แพทย์ก็พิจารณาว่ามีอาการไม่รุนแรงและให้ผู้ป่วยมาติดตามผลในการตรวจครั้งต่อไป นอกจากนี้เมื่อติดตามผลการเกิดอันตรกิริยาของยาซิมวาสทาทินกับยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน พบผู้ป่วยที่เกิดอันตรกิริยากับยาซิมวาสทาทินกับยาไฟโนไฟเบรท (Fenofibrate) จำนวน 2 ราย ผู้ป่วยรายแรกอยู่ในกลุ่มที่ 1 และใช้ยาทั้ง 2 ชนิดมานาน 2 ปีโดยที่ไม่มีอาการหรือความผิดปกติใดๆ ผู้วิจัยได้แนะนำให้ผู้ป่วยเฝ้าระวังอาการปวดกล้ามเนื้อที่อาจเกิดขึ้นได้ ส่วนรายที่ 2 ซึ่งอยู่ในกลุ่มที่ 4 มีระดับ CK สูงกว่าค่าปกติเล็กน้อยและมีอาการปวดกล้ามเนื้อบางครั้งซึ่งอาจเกิดจากสาเหตุอื่นๆ ผู้วิจัยได้แนะนำให้ผู้ป่วยเฝ้าระวังอาการปวดกล้ามเนื้อที่อาจเกิดขึ้นเช่นเดียวกัน ซึ่งข้อมูลโดยละเอียดแสดงในตารางที่ 20

เมื่อทดสอบความแตกต่างของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (รูปที่ 12) และการเกิดอันตรกิริยาของยาในกลุ่มตัวอย่างทั้ง 4 กลุ่มโดยใช้สถิติ Chi-squared test พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์และการเกิดอันตรกิริยาในแต่ละกลุ่ม ( $p > 0.05$ ) ซึ่งอธิบายได้ว่าผลในกลุ่มที่ 1 และ 4 ซึ่งเป็นกลุ่มควบคุมไม่มีการเปลี่ยนแปลงระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 12 จึงช่วยยืนยันว่าผลในกลุ่มที่ 2 และ 3 ก็ไม่เปลี่ยนแปลงเช่นเดียวกันแม้ว่าผู้ป่วยจะใช้ยาในเวลาเช้าหรือเวลาเย็น ซึ่งแสดงว่า **ความปลอดภัยของยาซิมวาสทาทินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็นในผู้ป่วยนอกสูงอายุไม่มีความแตกต่างกัน** ซึ่งผลการศึกษานี้มีความสอดคล้องกับงานวิจัยของ Saito และคณะ (5) ที่พบว่าอุบัติการณ์ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างผู้ป่วยที่ใช้ยาซิมวาสทาทินในเวลาเช้าและเวลาเย็นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



#### 4.4 ความร่วมมือในการใช้ยาซึมวาทาทินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็น

การวิจัยนี้ประเมินความร่วมมือในการใช้ยาซึมวาทาทินของผู้ป่วยจากจำนวนเม็ดยาหรือจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยลืมนับรับประทานยาเพื่อใช้ในการจัดระดับความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย การสัมภาษณ์ผู้ป่วยในช่วงแรกของการวิจัย (สัปดาห์ที่ 0) เป็นการติดตามผลในด้านความร่วมมือในการใช้ยาซึมวาทาทินในครั้งแรก พบว่าผู้ป่วยลืมนับรับประทานยาโดยเฉลี่ยประมาณ 2 ครั้ง ในช่วงประมาณ 12-15 สัปดาห์ที่ผ่านมา เมื่อประเมินระดับความร่วมมือในการใช้ยาพบว่าผู้ป่วยมีระดับความร่วมมือในการใช้ยามาก ปานกลางและน้อยจำนวน 60, 18 และ 0 ราย ตามลำดับ รวมทั้งเมื่อประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยอีกครั้งในสัปดาห์ที่ 12 จากการบันทึกข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วยและการสัมภาษณ์ผู้ป่วยเพิ่มเติม พบว่า ผู้ป่วยลืมนับรับประทานยาโดยเฉลี่ยประมาณ 1 ครั้งและมีระดับความร่วมมือในการใช้ยามาก ปานกลางและน้อยจำนวน 66, 12 และ 0 ราย ตามลำดับ ซึ่งแสดงรายละเอียดในตารางที่ 22

เมื่อใช้สถิติ Chi-squared test ทดสอบความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยที่แยกตามระดับความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มพบว่า ที่สัปดาห์ที่ 0 และ 12 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแสดงว่าเมื่อเริ่มต้นผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มมีความร่วมมือในการใช้ยาที่แตกต่างกันอยู่แล้วและเมื่อสิ้นสุดการศึกษาความร่วมมือในการใช้ยาก็มีความแตกต่างกัน ซึ่งขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการไม่ใช่เฉพาะเวลาในการใช้ยา (เวลาเช้าหรือเวลาเย็น) เช่น อายุ ระดับการศึกษา และทัศนคติของผู้ป่วย เป็นต้น

รูปที่ 13 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยลืมนับรับประทานยาซึมวาทาทินระหว่างผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มที่สัปดาห์ที่ 12 โดยใช้สถิติ ANCOVA และใช้จำนวนครั้งที่ลืมนับโดยเฉลี่ยที่สัปดาห์ที่ 0 เป็นตัวแปรปรวนร่วม (covariate) พบว่าจำนวนครั้งเฉลี่ยที่ผู้ป่วยลืมนับรับประทานยาซึมวาทาทินระหว่างผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแสดงว่า **ความร่วมมือในการใช้ยาซึมวาทาทินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็นในผู้ป่วยนอกสูงอายุไม่มีความแตกต่างกัน** ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Wallace และคณะ (20) ในปี 2003 ที่พบว่าความร่วมมือในการใช้ยาซึมวาทาทินของผู้ป่วยในเวลาเช้าและเวลาเย็นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อพิจารณาข้อมูลภายในกลุ่มผู้ป่วยเพิ่มเติม

ตารางที่ 22 ความร่วมมือในการใช้ยาชีวเภสัชภัณฑ์ของผู้ป่วย (n=78)

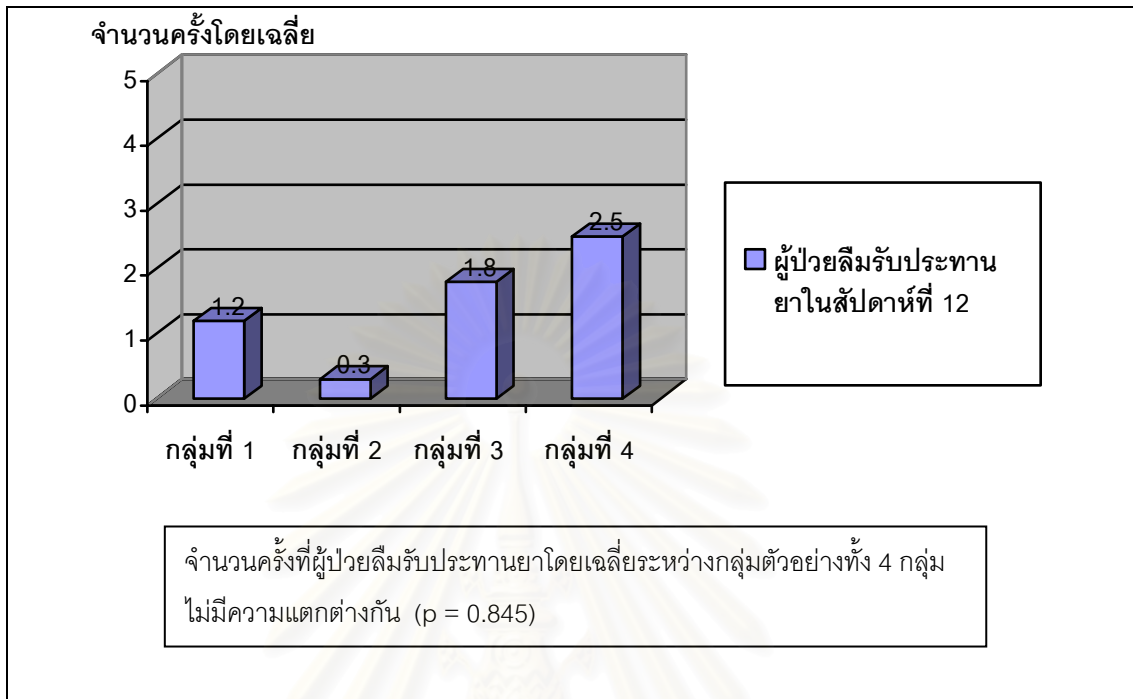
การติดตามผลด้าน ความร่วมมือในการใช้ยา	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ (ร้อยละ)				p-value <sup>a</sup>
	1	2	3	4	
ระดับความร่วมมือในการใช้ยา <sup>b</sup>					
สัปดาห์ที่ 0					
มาก	14 (73.7)	19 (95.0)	15 (75.0)	12 (63.2)	0.049*
ปานกลาง	5 (26.3)	1 (5.0)	5 (25.0)	7 (36.8)	
น้อย	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
สัปดาห์ที่ 12					
มาก	16 (84.2)	20 (100)	18 (90.0)	12 (63.2)	0.019*
ปานกลาง	3 (15.8)	0 (0)	2 (10.0)	7 (36.8)	
น้อย	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
จำนวนครั้งที่ลิ้มรับประทานยา (mean±SD)					
สัปดาห์ที่ 0	1.4±1.8	0.6±0.9	2.6±3.0	3.4±3.4	0.845
สัปดาห์ที่ 12	1.2±1.8	0.3±0.7	1.8±2.9	2.5±2.8	
p-value <sup>c</sup>	0.591	0.367	0.028*	0.017*	

<sup>a</sup> วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ ANCOVA หรือ Chi-squared test

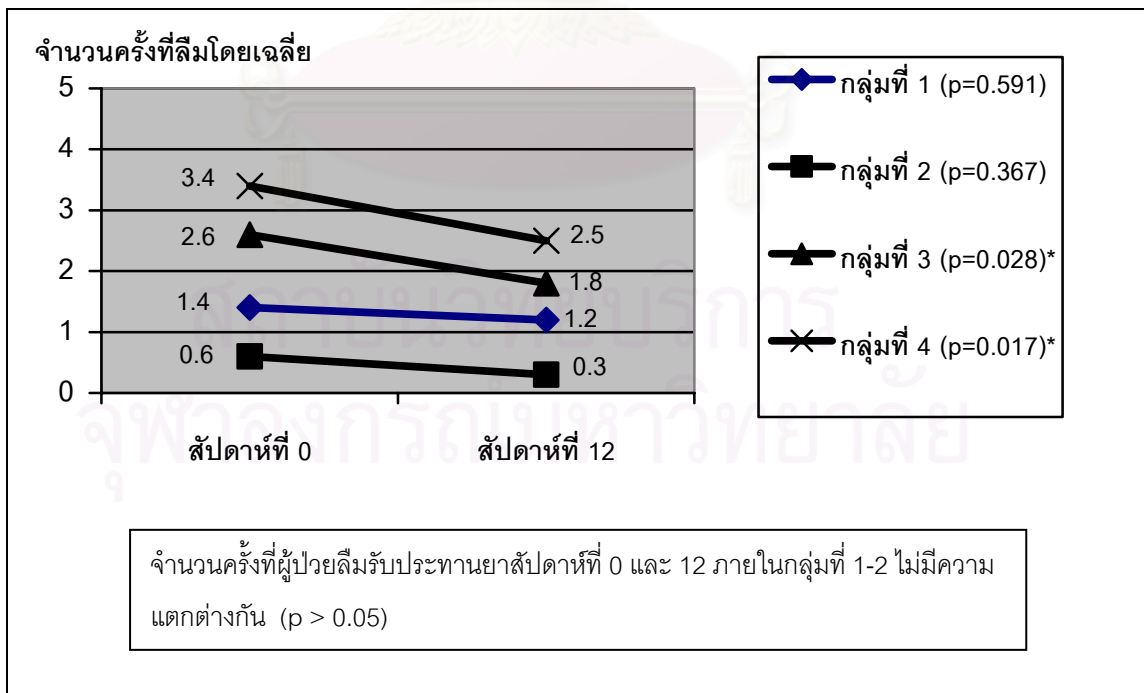
<sup>b</sup> ความร่วมมือในการใช้ยามาก หมายถึง การที่ผู้ป่วยลิ้มรับประทานยาน้อยกว่า 3 ครั้งใน 12 สัปดาห์  
 ความร่วมมือในการใช้ยาปานกลาง หมายถึง การที่ผู้ป่วยลิ้มรับประทานยาตั้งแต่ 3 - 12 ครั้งใน 12 สัปดาห์  
 ความร่วมมือในการใช้ยาน้อย หมายถึง การที่ผู้ป่วยลิ้มรับประทานยามากกว่า 12 ครั้งใน 12 สัปดาห์

<sup>c</sup> วิเคราะห์ความแตกต่างภายในกลุ่มด้วยสถิติ Paired t-test

\* มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)



รูปที่ 13 จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยลิ้มรับประทานยาเมื่อทำการติดตามผลสัปดาห์ที่ 12



รูปที่ 14 จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยลิ้มรับประทานยาเมื่อทำการติดตามผลสัปดาห์ที่ 0 และ 12

จะเห็นแนวโน้มว่าทุกกลุ่มมีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีขึ้น กล่าวคือจำนวนครั้งที่ลืมรับประทานยาโดยเฉลี่ยในทุกกลุ่มลดลง (รูปที่ 14) แต่เมื่อทดสอบความแตกต่างภายในกลุ่ม พบว่ากลุ่มที่ 3 และกลุ่มที่ 4 มีจำนวนครั้งที่ลืมรับประทานยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือลดลงจากประมาณ 3 ครั้งเป็น 2 ครั้ง แม้ว่ากลุ่มที่ 3 ซึ่งเป็นกลุ่มที่เปลี่ยนเวลารับประทานยาซิมาวาสทาติน จากเวลาเย็นเป็นเวลาเช้าแล้วพบว่าผู้ป่วยลืมรับประทานยาลดลงหรืออาจกล่าวได้ว่ามีความร่วมมือในการใช้ยามากขึ้นเมื่อให้ยาในเวลาเช้าซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาอื่นที่เกี่ยวกับความร่วมมือในการใช้ยา (19,23,65) ที่ชี้ว่าการใช้ยาซิมาวาสทาตินร่วมกับยาอื่นที่จำเป็นต้องใช้ในเวลาเช้าอาจทำให้เกิดความร่วมมือที่ดีในการใช้ยา รวมทั้งการลืมรับประทานยาในเวลาเช้าอาจน้อยกว่าในเวลาเย็น สำหรับกลุ่มที่ 4 ซึ่งเป็นกลุ่มที่ใช้ยาในเวลาเดิมคือใช้ยาในเวลาเย็น ก็พบความแตกต่างของจำนวนครั้งที่ลืมรับประทานยาระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 12 เช่นเดียวกับกลุ่มที่ 3 ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่ามีปัจจัยอื่นๆ ที่ส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาซิมาวาสทาตินนอกเหนือจากเวลาในการใช้ยาที่แตกต่างกัน เช่น จำนวนรายการยาที่ใช้ จำนวนครั้งที่ใช้ยาต่อวันและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เป็นต้น

ผลการวิจัยและอภิปรายผลข้างต้นจะทำให้ทราบถึงประสิทธิผลและความปลอดภัย รวมทั้งความร่วมมือในการใช้ยาซิมาวาสทาตินในเวลาเช้าและเวลาเย็นของผู้ป่วยนอกสูงอายุก่อนจะสรุปผลการวิจัยและให้ข้อเสนอแนะในบทที่ 5

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิก (clinical trial) ในรูปแบบ randomized, open-label, parallel design เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัย รวมทั้งความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยนอกสูงอายุ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ซึ่งใช้ยาซิมวาสทาตินขนาด 10 มิลลิกรัมในเวลาเช้าและเวลาเย็นเป็นเวลา 12 สัปดาห์ โดยการแบ่งผู้ป่วยแบบสุ่มออกเป็น 4 กลุ่มๆ ละ 20 คน คือ

กลุ่มที่ 1 ใช้ยาในเวลาเช้า (มีประวัติการใช้ยาซิมวาสทาตินครั้งล่าสุดในเวลาเช้า)

กลุ่มที่ 2 ใช้ยาในเวลาเย็น (มีประวัติการใช้ยาซิมวาสทาตินครั้งล่าสุดในเวลาเช้า)

กลุ่มที่ 3 ใช้ยาในเวลาเช้า (มีประวัติการใช้ยาซิมวาสทาตินครั้งล่าสุดในเวลาเย็น)

กลุ่มที่ 4 ใช้ยาในเวลาเย็น (มีประวัติการใช้ยาซิมวาสทาตินครั้งล่าสุดในเวลาเย็น)

ในการวิจัยนี้ ผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลผู้ป่วยระหว่างเดือนกันยายน 2547 – มีนาคม 2548 เมื่อสิ้นสุดการวิจัย (สัปดาห์ที่ 12) มีผู้ป่วย 2 รายออกจากการศึกษา (drop-out rate = 2.5%) จึงมีผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยอย่างครบถ้วนจำนวน 78 ราย และวิเคราะห์ข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัย รวมทั้งความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเฉพาะ 78 ราย (per-protocol analysis) ซึ่งสามารถสรุปผลการวิจัยได้ดังนี้

1. ลักษณะของกลุ่มผู้ป่วย มีผู้ป่วยนอกสูงอายุ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าจำนวน 80 รายที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัย ผู้ป่วยมีลักษณะทั่วไป คือ เป็นเพศหญิงจำนวน 43 รายและเพศชายจำนวน 37 ราย ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย  $73.7 \pm 7.0$  ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย  $23.4 \pm 3.5$  กิโลกรัมต่อตารางเมตร ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถเบิกค่ารักษาจากต้นสังกัด (ร้อยละ 72.5) ไม่มีประวัติแพ้ยามาก่อน (ร้อยละ 92.5) และผู้ป่วยจำนวน 77 ราย (ร้อยละ 96.2) ไม่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อนจึงใช้ยาซิมวาสทาตินเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจระดับปฐมภูมิ นอกจากนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 42.5) มีความผิดปกติของไขมันในเลือดร่วมกับโรคอื่นจำนวน 1 โรคทำให้ต้องใช้ยาซิมวาสทาตินร่วมกับยาอื่นจำนวนเฉลี่ย 1-4 รายการ

สำหรับข้อมูลในด้านปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจของผู้ป่วยทั้ง 80 ราย พบว่า ผู้ป่วยมีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจจำนวน 5 ราย ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ในปัจจุบัน มีจำนวน 1 ราย ผู้ป่วยมีความดันเลือดสูงกว่า 140/90 มม.ปรอทหรือใช้ยาลดความดันเลือดมีจำนวน 52 ราย และผู้ป่วยมีระดับ HDL-C เฉลี่ยคือ  $60.2 \pm 16.9$  มก./ดล. เมื่อประเมินปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจของผู้ป่วยตามที่ NCEP (ATPIII) กำหนดขึ้นพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 41.2) มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ 1 ปัจจัยและผู้ป่วยส่วนที่เหลือไม่มีปัจจัยเสี่ยงหรือมีปัจจัยเสี่ยงจำนวน 2 และ 3 ปัจจัย คิดเป็นจำนวนร้อยละ 18.8, 33.8 และ 6.2 ตามลำดับ รวมทั้งผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 52.5) มีระดับเป้าหมาย LDL-C น้อยกว่า 160 มก./ดล. ซึ่งจัดเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ ส่วนผู้ป่วยที่เหลือเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงปานกลางและความเสี่ยงสูงซึ่งมีระดับเป้าหมาย LDL-C น้อยกว่า 130 มก./ดล. และน้อยกว่า 100 มก./ดล. คิดเป็นร้อยละ 35.0 และ 12.5 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลเมื่อเริ่มต้นการศึกษา (baseline data) ได้แก่ ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย โรคร่วมและยาอื่นที่ผู้ป่วยใช้ ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และระดับเป้าหมาย LDL-C ในระหว่างกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มที่สัปดาห์ที่ 0 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ )

2. ประสิทธิภาพของยาซิมวาสทาตินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็น ซึ่งพิจารณาจากระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยและการควบคุมระดับ LDL-C ให้ได้ตามเป้าหมาย (จำนวน 78 ราย) สรุปได้ว่าไม่มีความแตกต่างของระดับไขมันในเลือดระหว่างกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มที่สัปดาห์ที่ 0 (baseline data) และเมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับไขมันในเลือด (ระดับ LDL-C, TC, HDL-C และ TG) ระหว่างกลุ่มในสัปดาห์ที่ 12 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยภายในแต่ละกลุ่มระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 12 พบว่าเกือบทั้งหมดไม่มีความแตกต่างกัน ยกเว้นในกลุ่มที่ 4 ที่มีค่าเฉลี่ยของ HDL-C สัปดาห์ที่ 0 ต่ำกว่าสัปดาห์ที่ 12 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $56.2$  มก./ดล. vs  $59.2$  มก./ดล.,  $p < 0.05$ ) อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงของระดับ HDL-C นี้ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก

การเปลี่ยนแปลงระดับไขมันเฉลี่ย (% mean change) ระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 12 ในแต่ละกลุ่มพบว่า ระดับ LDL-C, TC, HDL-C และ TG มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ในช่วง -6.5% ถึง +3.8%, -4.9% ถึง -0.4%, -0.4% ถึง +5.3% และ -4.5% ถึง +15.6% ตามลำดับ ซึ่งจะเห็นได้ว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันเฉลี่ยในทุกกลุ่มเพียงเล็กน้อยและไม่มีความสำคัญทางคลินิก ในด้านการควบคุมระดับ LDL-C ให้ได้ตามเป้าหมาย พบว่าผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มสามารถควบคุมระดับ

LDL-C ได้ตามเป้าหมายได้ประมาณร้อยละ 95 ในสัปดาห์ที่ 12 และไม่มีมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากผลการวิจัยจึงสรุปได้ว่า **ในผู้ป่วยนอกสูงอายุ การให้ยาซิมวาสทาทินในเวลาเช้าและเวลาเย็นมีประสิทธิผลไม่แตกต่างกัน**

3. ความปลอดภัยของยาซิมวาสทาทินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็น ซึ่งพิจารณาจากผลการตรวจร่างกายโดยแพทย์ การสัมภาษณ์ความผิดปกติที่เกิดขึ้นจากผู้ป่วยและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สัปดาห์ที่ 12 ของผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่ม (จำนวน 78 ราย) ในด้านการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ไม่มีผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาซิมวาสทาทิน และระดับ AST, ALT หรือ CK ของผู้ป่วยทุกรายอยู่ในช่วงปกติหรือใกล้เคียงกับค่าปกติ แต่จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย พบว่า มีผู้ป่วย 3 รายเกิดอาการปวดกล้ามเนื้อ และ 1 รายมีอาการปวดศีรษะ เมื่อประเมินความสัมพันธ์เชิงเหตุผลของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นโดยวิธีการของคณะกรรมการอาหารและยา (อ.ย.) และ Naranjo's Algorithm พบว่าระดับความเป็นไปได้ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มีความสอดคล้องกันทุกราย คือ มีผู้ป่วย 3 รายที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อและผลการประเมินพบว่าอยู่ในระดับ “น่าจะใช่” 1 ราย (ในกลุ่มที่ 4) และ “เป็นไปได้” 2 ราย (ในกลุ่มที่ 3 และ 4) รวมทั้งยังมีผู้ป่วย 1 ราย (ในกลุ่มที่ 3) ที่มีอาการปวดศีรษะในระดับ “เป็นไปได้” นอกจากนี้เมื่อติดตามผลการเกิดอันตรกิริยาของยาซิมวาสทาทินกับยาอื่น (ยาฟิโนไฟเบรท) พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 2 รายซึ่งไม่มีอาการหรือความผิดปกติที่รุนแรง เมื่อทดสอบความแตกต่างของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และการเกิดอันตรกิริยาของยาระหว่างผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์และการเกิดอันตรกิริยาในแต่ละกลุ่ม ( $p > 0.05$ ) ซึ่งแสดงว่า **ในผู้ป่วยนอกสูงอายุ การให้ยาซิมวาสทาทินในเวลาเช้าและเวลาเย็นมีความปลอดภัยไม่แตกต่างกัน**

4. ความร่วมมือในการใช้ยาซิมวาสทาทินที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็น ซึ่งประเมินจากจำนวนเม็ดยาหรือจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยลืมรับประทานยาของผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่ม (จำนวน 78 ราย) พบว่า ในสัปดาห์ที่ 0 ผู้ป่วยลืมรับประทานยาโดยเฉลี่ยประมาณ 2 ครั้งในช่วงประมาณ 12-15 สัปดาห์ที่ผ่านมา เมื่อประเมินระดับความร่วมมือในการใช้ยาพบว่าผู้ป่วยมีระดับความร่วมมือในการใช้ยามาก ปานกลางและน้อยจำนวน 60, 18 และ 0 ราย ตามลำดับ การประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยอีกครั้งในสัปดาห์ที่ 12 พบว่า ผู้ป่วยลืมรับประทานยาโดยเฉลี่ยประมาณ 1 ครั้งและมีระดับความร่วมมือในการใช้ยามาก ปานกลางและน้อยจำนวน 66, 12 และ 0 ราย ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับความร่วมมือในการใช้ยาระหว่างกลุ่มผู้ป่วย

ทั้ง 4 กลุ่มพบว่า ทั้งที่สัปดาห์ที่ 0 และ 12 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งแสดงว่าเมื่อเริ่มต้นผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มมีความร่วมมือในการใช้ยาที่แตกต่างกันอยู่แล้ว เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยลืมนับรับประทานยาซิมีวาสทาตินระหว่างผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มที่สัปดาห์ที่ 12 พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงสรุปได้ว่า **ในผู้ป่วยนอกสูงอายุ ความร่วมมือในการใช้ยาซิมีวาสทาตินในเวลาเช้าและเวลาเย็นไม่มีความแตกต่างกัน**

โดยสรุป ผลการวิจัยนี้ชี้ให้เห็นว่า ประสิทธิภาพ ความปลอดภัยและความร่วมมือในการใช้ยาซิมีวาสทาตินขนาด 10 มิลลิกรัมที่ให้ในเวลาเช้าและเวลาเย็นในผู้ป่วยนอกสูงอายุไม่มีความแตกต่างกัน ดังนั้นการให้ยาซิมีวาสทาตินกับกลุ่มประชากรที่ศึกษานี้ คือผู้ป่วยสูงอายุโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าสามารถเลือกเวลาเช้าหรือเวลาเย็นที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายได้เพื่อให้เกิดความร่วมมือที่ดีในการใช้ยาโดยที่ยังคงมีประสิทธิผลและความปลอดภัยในการลดระดับไขมันในเลือด

### ข้อเสนอแนะ

ในการวิจัยนี้มีข้อจำกัด อุปสรรคและปัญหาหลายประการ ผู้วิจัยจึงขอเสนอแนะแนวทางสำหรับผู้สนใจในการพัฒนางานวิจัยต่อไป ดังนี้

1. การวิจัยนี้ศึกษาเฉพาะผลของยาซิมีวาสทาตินขนาด 10 มิลลิกรัมในผู้ป่วยสูงอายุ ซึ่งอาจมีข้อจำกัดในการนำไปใช้เป็นแนวทางในการให้ยานี้แก่ผู้ป่วยกลุ่มอื่นหรือในขนาดยามากกว่า 10 มิลลิกรัม ดังนั้นอาจทำการศึกษายาซิมีวาสทาตินในผู้ป่วยกลุ่มอื่นหรือขนาดยาอื่นเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลการวิจัยให้ชัดเจนมากยิ่งขึ้น

2. การวิจัยนี้ไม่มีการควบคุมวิถีชีวิตของผู้ป่วยอย่างเคร่งครัด เช่น การควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย เป็นต้น ทำให้มีผู้ป่วยบางรายมีน้ำหนักตัวที่เปลี่ยนแปลงไปในระหว่างการวิจัยซึ่งส่งผลต่อระดับไขมันในเลือดได้ ดังนั้นควรกำหนดวิธีการควบคุมวิถีชีวิตที่รัดกุมขึ้นหรือแยกวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมวิถีชีวิตได้อย่างเหมาะสมได้เพื่อให้ผลการวิจัยมีความถูกต้องมากขึ้น

3. การวิจัยนี้ติดตามความร่วมมือในการใช้ยาจากจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยลืมนับรับประทานยา ซึ่งเป็นเพียงตัวชี้วัดชนิดหนึ่งที่แสดงความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเบื้องต้นเท่านั้น ดังนั้นควรพิจารณาถึงตัวชี้วัด (ตัวแปร) อื่นที่แสดงความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย เช่น ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการใช้ยา เป็นต้น เพื่อจะได้ข้อมูลที่ถูกต้องและสมบูรณ์มากขึ้น



4. การวิจัยนี้ใช้ขนาดตัวอย่างจำนวน 20 คนต่อกลุ่ม ซึ่งคำนวณจากระดับ LDL-C ที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อใช้ยาซิมวาสทาทินในเวลาเช้าและเวลาเย็น ที่เป็นการศึกษาของ Wallace และคณะ (20) โดยกำหนดขนาดความแตกต่าง (effect size) เท่ากับ 0.25 mmol/L (หรือ 9.7 มก./ดล.) ซึ่งมีนัยสำคัญทางคลินิก อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อกำหนดขนาดตัวอย่างอื่น เช่น มากกว่า 20 คนต่อกลุ่มเพื่อช่วยยืนยันผลการศึกษานี้

จากข้อเสนอแนะเหล่านี้ผู้สนใจควรนำไปพิจารณาเพื่อวางแผนการวิจัยให้เกิดประสิทธิผลและประสิทธิภาพต่อไปในอนาคต



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รายการอ้างอิง

1. Labrecque, G., Bureau, J., and Reinberg, A. E. Biological rhythms in the inflammatory response and in the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Pharmac Ther 66 (May 1995): 285-300.
2. Bruguerolle, B. Chronopharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 35 (1998): 83-94.
3. Ohdo, S. Development of new chronopharmacotherapies based on biological rhythm. Yakugaku Zasshi 122 (2002): 1059-1080.
4. Lemmer, B. The clinical relevance of chronopharmacology in therapeutics. Pharmacol Res 33 (1996): 107-115.
5. Saito, Y., Yoshida, S., Nakaya, N., Hata, Y., and Goto, Y. Comparison between morning and evening doses of simvastatin in hyperlipidemic subjects. A double-blind comparative study. Arterioscler Thromb 11 (1991): 816-826.
6. ธานี เมฆะสุวรรณดิษฐ์. Dyslipidemia. ใน ธานี เมฆะสุวรรณดิษฐ์, ปรีชา มณฑกานติกุล, จุฑามณี สุทธิสีสังข์ และ สุรเกียรติ อาชานานุภาพ (บรรณาธิการ), Textbook of pharmacotherapy, หน้า 38-58. กรุงเทพมหานคร: โฮลิสติก แพ็บลิชชิง, 2546.
7. มนต์ชัย ซาลาประวรรตน์. การดูแลรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ. ใน วิทยา ศรีดามา (บรรณาธิการ), ตำราอายุรศาสตร์ 1, หน้า 162-184. กรุงเทพมหานคร: โครงการตำราจุฬายาอายุรศาสตร์, 2539.
8. ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาไขมันในเลือดผิดปกติ. ใน วิทยา ศรีดามา (บรรณาธิการ), Clinical practice guideline ทางอายุรกรรม, หน้า 415-425. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2544.
9. อภิชาติ สุคนธสรพ์. การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง. ใน อภิชาติ สุคนธสรพ์ (บรรณาธิการ), Coronary artery disease, หน้า 582-634. เชียงใหม่: ไอดีเอ็นดีตีกรุป, 2543.
10. Jones, P. H., Davidson, M. H., Stein, E. A., Bays, H. E., Mckenney, J. M., Miller, E., et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Car 92 (July 2003): 152-160.

11. Malhotra, S., Grover, A., and Munjal, G. Status of statins: indications, and unanswered questions. Med Pharmacother 3 (2001): 1-7.
12. Grover, S.A., Coupal, L., Zowall, H., Weiss, T. W., and Alexander, C. M. Evaluating the benefits of treating dyslipidemia: the importance of diabetes as a risk factor. Am J Med 115 (2003): 122-128.
13. Copher, H. R., and Stewart, R. D. Daily dose versus alternate-day dosing of simvastatin in patients with hypercholesterolemia. Pharmacother 22 (2002): 1110-1116.
14. สิรินทร ฉันทศิริกาญจน, ประคอง อินทรสมบัติ และ สุทธิชัย จิตะพันธ์กุล. สุขภาพกับ ผู้สูงอายุ. ใน สุทธิชัย จิตะพันธ์กุล, นภาพร ชโยวรรณ และ ศศิพัฒน์ ยอดเพชร (บรรณาธิการ), ผู้สูงอายุในประเทศไทย. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์แห่ง จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2545.
15. สุทธิชัย จิตะพันธ์กุล. การวิเคราะห์ผู้สูงอายุในโรงพยาบาลทั่วไป. ใน วิทยา ศรีดามา (บรรณาธิการ), ตำราอายุรศาสตร์ 1, หน้า 202-222. กรุงเทพมหานคร: โครงการ ตำราจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2539.
16. Aronow, W. S. Pharmacologic therapy of lipid disorders in the elderly. Am J Geriatr Cardiol 11 (2002): 247-256.
17. Brandle, M., Davidson, B. M., Schriger, D. L., Lorber, B., and Herman, W. H. Cost effectiveness of statin therapy for the primary prevention of major coronary events in individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care 26 (2003): 1796-1801.
18. Hammerlein, A., Derendorf, H., and Lowenthal, D. T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clin Pharmacokinet 35 (1998): 49-64.
19. Lund, T. M., Torsvik, H., Falch, D., Christophersen, B., Skardal, R., and Gullestad, L. Effect of morning versus evening intake of simvastatin on the serum cholesterol level in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 90 (October 2002): 784-786.

20. Wallace, A., Chinn, D., and Rubin, G. Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: randomized controlled trial. BMJ 327 (October 2003): 788.
21. Davidson, M. H., Stein, E. A., Dujovne, C. A., Hunninghake, D. B., Weiss, S. R., Knopp, R. H., et al. The efficacy and six-week tolerability of simvastatin 80 and 160 mg/day. Am J Cardiol 79 (1997): 38-42.
22. Day, R., Morrison, B., Luza, A., Castaneda, O., Strusberg, A., Nahir, M., et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. Arch Intern Med 160 (2000): 1781-1787.
23. Kiortsis, D. N., Bruck, E., and Turpin, G. Factors associated with low compliance with lipid-lowering drugs in hyperlipidemic patients. J Clin Pharm Ther 25 (December 2000): 445-451.
24. Bellamy, N., Sothorn, R. B., Campbell, J., and Buchanan, W. W. Rhythmic variations in pain, stiffness, and manual dexterity in hand osteoarthritis. Ann Rheum Dis 61 (2002): 1075-1080.
25. Halsas, M. Development and biopharmaceutical evaluation of press-coated tablets taking account of circadian rhythms of disease. Doctoral dissertation. University of Helsinki, 2001.
26. Bruguerolle, B., and Lemmer, B. Recent advances in chronopharmacokinetics: methodological problems. Life Sci 52 (1993): 1809-1824.
27. พรทิพย์ โล่ห์เลขา. ไลโปโปรตีนและภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง. กรุงเทพมหานคร: อุษากาการพิมพ์, 2538.
28. พึ่งใจ งามอุโฆษ. ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ Dyslipidemia. กรุงเทพมหานคร: ห้างหุ้นส่วนจำกัดมาฆของคุณ, 2542.
29. Talbert, R. L. Hyperlipidemia. In Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yue, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., and Posey, L. M. (eds.), Pharmacotherapy, pp. 350-370. Stamford: Appleton & Lange, 1999.

30. Mckenney, J. M. Dyslipidemias. In Keda-kimble, M. A., and Young, L. Y. (eds.), Applied therapeutics the clinical use of drugs, pp. 11-1 – 11-38. New York: Lippincott Williams & wilkin, 2001.
31. Mayes, P. A. Lipid Transport & Storage. In Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., and Rodwell, V. W. (eds.), Harper's Biochemistry, pp. 250-265. Connecticut: Appleton & Lange, 1993.
32. Shepherd, J. Lipoprotein metabolism. Drugs 47 (1994): 1-10.
33. Talbert, R. L. Hyperlipidemia. In Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yue, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., and Posey, L. M. (eds.), Pharmacotherapy a pathophysiologic approach, pp. 395-414. New York: McGraw Hill, 2002.
34. Ahmed, S. M., Clasen, M. E., and Donnelly, J. F. Management of dyslipidemia in adults. Am Fam Physician 57 (1998): 2192-2204.
35. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the 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). JAMA 285 (May 2001): 2486-2497.
36. O'Mara, N. B. Drug therapy of metabolic syndrome. Pharmacy's letter/prescriber's letter [Online]. October 2003. Available from: [URL:http://www.pharmacistsletter.com](http://www.pharmacistsletter.com) [2005, February 20]
37. American Heart Association. High blood cholesterol and other lipids. Heart disease and stroke statistics 2004 update [Online]. Available from: [http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1075102824882HDSStats2004\\_UpdateREV1-23-04.pdf](http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1075102824882HDSStats2004_UpdateREV1-23-04.pdf) [2004, January 23]
38. ชัยพร แจ่มรัตน์ และ วศิน พุทธารี. ผลของการลดระดับไขมันต่อโรคหัวใจโคโรนารี. จุฬารายการศาสตร์ 14 (มีนาคม-เมษายน 2544): 47-62.

39. Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Merz, C. N. B., Brewer, H. B., Clark, L. T., Hunninghake, D. B., et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 110 (2004): 227-239.
40. McSweeney, G. W. Pancreatitis. In Herfindal, E. T., Gourley, D. R., and Hart, L. L. (eds.), Clin Pharm Ther, p. 314. Maryland: Williams & Wilkins, 1988.
41. Burnham, T. H., Short, R. M., Bell, W. L., Novak, K. K., Sohweain, S. L., Snitker, J. A., et al. Drug facts and comparisons, p.541-557. 55<sup>th</sup> ed. Missouri: Facts and comparisons, 2001.
42. Therapeutic research center. Characteristics of the various statins. Pharmacist's letter/ prescriber's letter [Online]. October 2003. Available from: [URL:http://www.pharmacistsletter.com](http://www.pharmacistsletter.com) [2005, February 20]
43. Davidson, M. H., and Jacobson, T. A. How statins work: The development of cardiovascular disease and its treatment with 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors. CME [serial on the internet]. September 2001. Available from: [Http://www.medscape.com/medscape/cardiology/Clinical](http://www.medscape.com/medscape/cardiology/Clinical) [2005, February 25]
44. Shepherd, J., Cobbe, S. M., Ford, I., Isles, C. G., Lorimer, A. R., MacFarlane, P. W., et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. New Eng J Med 333 (1995): 1301-1307.
45. Hegland, O., Dickstein, K., and Larsen, J. P. Effect of simvastatin in preventing progression of carotid artery stenosis. Am J Cardio 87(2001): 643-645.
46. Aronow, H. D., Topol, E. J., Roe, M. T., Houghtaling, P. L., Wolski, K. E., Lincoff, A. M., et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. Lancet 357 (2001): 1063-1068.
47. Kelley, C. National PBM-MAP Drug Monograph Rosuvastatin (Crestor<sup>®</sup>) [monograph on the internet]. Available from: <http://www.vapbm.org/monograph/Rosuvastatin.pdf> [2005, February 25]

48. Thompson, P. D., Clarkson, P., and Karas, R. H. Statin-associated myopathy. JAMA 289 (2003): 1681-1689.
49. Bellosta, S., Paoletti, R., and Corsini, A. Safety of Statins. Circulation 109 (2004): III-50 - III-57.
50. Lee, A. J., and Maddix, D. S. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. Ann Pharmacother 35 (2001): 26-31.
51. Semla, T. P., Beizer, J. L., and Higbee, M. D., eds. Geriatric dosage handbook. 4<sup>th</sup> ed. Hudson: Lexi-comp, 1998.
52. ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์. ยาลดระดับไขมันในเลือด. ใน จุฑามณี สุทธิสีสังข์ และ รัชนี เมฆมณี (บรรณาธิการ), เภสัชวิทยา เล่ม 1, หน้า 454-474. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2540.
53. Gavish, D., Leibovitz, E., Shapira, I., and Robinstein, A. Bezafibrate and simvastatin combination therapy for diabetic dyslipidaemia: efficacy and safety. J Int Med 247 (2000): 563-569.
54. Hebel, S. K., Burnham, T. H., Bell, W. L., Snitker, J. A., Schweain, S. L., and Short, R. M. Drug Facts and Comparisons. 54<sup>th</sup> ed. St.Louis (MD): A Wolters Kluwer, 2000.
55. Malinowski, J. M. Atorvastatin: A hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor. Am J Health-Syst Pharm 55 (November 1998): 2253-2267.
56. Mouser, J. F., and Hak, L. J. Acute and chronic renal disease. In E. T. Herfindal (ed.), Textbook of therapeutics: drug and disease management, pp. 405-464. Baltimore (MD): William & Wilkins, 1996.
57. Grundy, S. M., Clark, L. T., Cooper, R. S., Denke, M. A., Becker, D., and Howard, W. J. Thirdreport of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panal on Detection, Evaluation, and Treatment of High blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Executive sammary [Online]. Available from: <http://dcp.utmem.edu/SF.AM.CARE/documents/readings/lipids/guidelines/atsexec.summ.pdf> [2004, January 23]

58. Duell, P. B., Connor, W. E., and Illingworth, D. R. Rhabdomyolysis after taking Atorvastatin with Gemfibrozil. Am J Cardiol 81 (1998): 368-369.
59. Black, D. M., Bakker-Arkema, R. G., and Nawrocki, J. W. An Overview of the Clinical Safety Profile of Atorvastatin (Lipitor) a New HMG-CoA Reductase Inhibitor. Arch Intern Med 158 (March 1998): 577-584.
60. ธวัชชัย วรพงษ์ศร. การวิจัยแบบทดลอง. หลักการวิจัยทางสาธารณสุขศาสตร์, หน้า 360-443. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2543.
61. ลินนา ทองยงค์. อาหารสำหรับโรคหัวใจและหลอดเลือด. ใน อรอนงค์ กังสดาลอำไพ (บรรณาธิการ), โภชนบำบัด 2000, หน้า 43-60. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาอาหารเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2542.
62. นฤมล ธนะ. การเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา: ประสบการณ์จากโรงพยาบาลศิริราช. ใน บุษบา จินดาวิจักษณ์, สุวีตนา จุฬาวัดมนทล, เนติ สุขสมบุญ, วิมล อนันต์สกุลวัฒน์, สุรกิจ นาทีสุวรรณ และ ปรีชา มณฑกานติกุล (บรรณาธิการ), การบริหารทางเภสัชกรรมเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย, หน้า 41-56. กรุงเทพมหานคร: ประชาชน, 2547.
63. Naranjo, C. A., Busto, U., Sellers, E. M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E. A., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 30 (1981): 239-245.
64. Cilla, D. D., Gibson, D. M., Whitfield, L. R., and Sedman, A. J. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening. J Clin Pharmacol 36 (1996): 604-609.
65. Claxton, A. J., Cramer, J., and Pierce, C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 23 (2001): 1296-1310.





ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ก

เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย  
(Research Subject Information sheet)

ชื่อโครงการวิจัย	การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา ซิมวาสทาทิน 10 มิลลิกรัมที่ให้ในเวลาเช้ากับเวลาเย็นใน ผู้ป่วยนอกสูงอายุ
วันที่ชี้แจง	1 กันยายน 2547 – 31 ธันวาคม 2547
หัวหน้าโครงการวิจัย	พันโทนายแพทย์เฉลิมชาติ วรรณพุกษ์ อาจารย์ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โทรศัพท์ 01-6171322
ผู้ดำเนินการวิจัย	1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วินิจ วินิจวัจนะ อาจารย์ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทรศัพท์ 09-7706470 2. นางสาวณัฐติพร สรรพกิจกำจร นิสิตระดับบัณฑิตศึกษา ชั้นปีที่ 2 สาขาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทรศัพท์ 06-6687832

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมการวิจัยเรื่องนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมโครงการวิจัยหรือไม่โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่าเหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างโครงการวิจัยนี้

ในเอกสารนี้ อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วไม่เข้าใจ โปรดสอบถามหัวหน้าโครงการหรือผู้ดำเนินการวิจัยร่วม ให้ช่วยอธิบายจนกว่าจะเข้าใจตลอด ท่านอาจขอเอกสารนี้กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษาหารือกับญาติพี่น้อง เพื่อน หรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ให้ช่วยคิดว่าควรจะเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้หรือไม่ การเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็นความสมัครใจของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถึงแม้ท่านจะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัยท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วมหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้จะไม่มีผลต่อการได้รับบริการการรักษาพยาบาลหรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด

โปรดอย่าลงลายมือชื่อของท่านในเอกสารนี้จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จริง คำว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้ หากท่านเป็นผู้แทนโดยชอบธรรมตามกฎหมายของผู้ที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัย และจะลงนามแทนในเอกสารนี้ โปรดเข้าใจว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเท่านั้น

### โครงการนี้มีที่มาอย่างไร และวัตถุประสงค์ของโครงการ

ในประเทศไทยพบว่ากลุ่มโรคไม่ติดต่อที่เป็นโรคเรื้อรัง ได้แก่ โรคปวดข้อและปวดหลังเรื้อรัง โรคความดันเลือดสูง โรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดอุดตันเรื้อรัง ภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงและโรคหลอดเลือดหัวใจ เป็นต้น จัดเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญของผู้สูงอายุ การใช้ยาซิมวาสทาทินเพื่อรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงของผู้สูงอายุต้องมีความระมัดระวังเป็นพิเศษเนื่องจากผู้สูงอายุเป็นกลุ่มที่มีลักษณะเฉพาะในด้านต่างๆ เช่น ภาวะการทำงานของตับลดลง มีภาวะโรคร่วมหลายชนิดและมีการใช้ยาอื่นๆ ร่วมกับยาซิมวาสทาทิน เป็นต้น นอกจากนี้ผู้สูงอายุไทยยังมีพฤติกรรมมารับประทานอาหารและความร่วมมือในการใช้ยาที่แตกต่างจากผู้ป่วยต่างประเทศ เพื่อให้เกิดประสิทธิผลทางการรักษาด้วยยาซิมวาสทาทินสูงสุดควรพิจารณาปัจจัยในด้านต่างๆ ให้ครบถ้วน แม้ว่าที่ผ่านมามีงานวิจัยในต่างประเทศที่พบว่าการใช้ยาซิมวาสทาทินในเวลาเย็นหรือก่อนนอนจะมีผลที่ดีในการลดไขมันในเลือด แต่ยังไม่มียานวิจัยที่ศึกษาการใช้ยาซิมวาสทาทินในผู้สูงอายุโดยตรง ดังนั้นการวิจัยนี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการรักษาผู้ป่วยนอกสูงอายุที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงด้วยยาซิมวาสทาทินที่ให้ในเวลาเช้ากับเวลาเย็น ผลจากการวิจัยจะทำให้เกิดแนวทางในการใช้ยาซิมวาสทาทินของผู้ป่วยสูงอายุมีความเหมาะสมมากยิ่งขึ้น

### ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพราะคุณสมบัติที่เหมาะสมดังต่อไปนี้

ท่านมีคุณสมบัติครบทุกข้อตามเกณฑ์ต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยเพศหญิงหรือชายที่มีอายุ มากกว่า 60 ปี ที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงและใช้ยาซิมวาสทาทินในขนาด 10 มิลลิกรัมวันละครั้งในเวลาเช้าหรือเวลาเย็นมาเป็นเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์
2. ผู้ป่วยมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้สูงอายุ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เพื่อทำการรักษาในระหว่างเดือนกันยายน 2547 – มีนาคม 2548
3. ผู้ป่วยที่มีระดับไขมันชนิด LDL-C อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายที่กำหนด

#### 4. ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

### ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หากท่านมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

ท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

1. รับประทานยาที่มีผลต่อระดับไขมันในเลือด ได้แก่ corticosteroid, estrogen, androgen, fish oil และกระเทียมแคปซูล เป็นต้น ภายในระยะเวลา 8 สัปดาห์ ก่อนเข้ารับการศึกษา
2. ผู้ป่วยรับประทานยาอื่นที่อาจทำให้เกิดอันตรกิริยา (drug interaction) กับยา ซิมวาสตาตินเช่น ketoconazole, erythromycin, cyclosporin และ gemfibrozil เป็นต้น ยกเว้นผู้ป่วยที่ใช้ยาดังกล่าวมาเป็นระยะเวลามากกว่า 8 สัปดาห์อย่างต่อเนื่องก่อนการวิจัย
3. ผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ Aspartate transaminase (AST), Alanine transaminase (ALT) มากกว่า 1.5 เท่าของค่าบนปกติ และ Creatine kinase (CK) มากกว่า 3 เท่าของค่าบนปกติ
4. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติด้านการได้ยิน อ่านและเขียนไม่ได้ ไม่สามารถเข้าใจหรือรับรู้ได้

### จะมีการทำโครงการวิจัยนี้ที่ใด และมีจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้นเท่าไร

สถานที่ทำการวิจัยคือ คลินิกผู้สูงอายุ แผนกเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก และแผนก เวชระเบียนและสถิติ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยมีผู้เข้าร่วมการวิจัยรวมทั้งสิ้น 80 คน

### ระยะเวลาที่ท่านจะต้องร่วมโครงการวิจัยและจำนวนครั้งที่นัด

ท่านต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์และมีนัดที่ต้องพบผู้ทำการวิจัยจำนวน 2 ครั้ง ดังนี้

นัดครั้งที่ 1 (สัปดาห์ที่ 0) เริ่มต้นเข้าร่วมโครงการวิจัย

นัดครั้งที่ 2 (สัปดาห์ที่ 12) สิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

### หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้ ท่านจะต้องปฏิบัติตามขั้นตอนหรือได้รับการปฏิบัติอย่างไรบ้าง

ท่านที่ผ่านเกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีประวัติการใช้ยาซิมวาสตาตินครั้งล่าสุดในเวลาเช้าและเวลาเย็นในจำนวนที่เท่ากัน คือ กลุ่มละ 40 คน รวมทั้งสิ้น 80 คน

- นัดครั้งที่ 1 (สัปดาห์ที่ 0) เริ่มต้นเข้าร่วมโครงการวิจัย

ท่านจะได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับภาวะไขมันในเลือดสูง ข้อมูลยาซึมวาทาทิน การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต (ได้แก่ การรับประทานอาหารและการออกกำลังกายที่เหมาะสม) การรับประทานยาและการลงข้อมูลในสมุดบันทึกการใช้ยาซึมวาทาทิน

ท่านจะได้รับการตรวจเลือดเพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนดำเนินการวิจัย ท่านจะต้องเตรียมตัวก่อนการนัด คือ งดรับประทานอาหารทุกชนิด (ยกเว้นน้ำเปล่า) เป็นเวลาอย่างน้อย 12 ชั่วโมงก่อนเจาะเลือด

ท่านที่ผ่านเกณฑ์การคัดตัวอย่างจำนวน 80 คน จะถูกแบ่งกลุ่มแบบสุ่มเป็น 4 กลุ่ม  
ดังนี้

กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยได้รับยาซึมวาทาทิน 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้งในเวลา 6.00-9.00 น. เป็นเวลา 12 สัปดาห์ (ใช้ยาซึมวาทาทินครั้งล่าสุดในเวลาเช้า)

กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยได้รับยาซึมวาทาทิน 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้งในเวลา 18.00-21.00 น. เป็นเวลา 12 สัปดาห์ (ใช้ยาซึมวาทาทินครั้งล่าสุดในเวลาเช้า)

กลุ่มที่ 3 ผู้ป่วยได้รับยาซึมวาทาทิน 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้งในเวลา 6.00-9.00 น. เป็นเวลา 12 สัปดาห์ (ใช้ยาซึมวาทาทินครั้งล่าสุดในเวลาเย็น)

กลุ่มที่ 4 ผู้ป่วยได้รับยาซึมวาทาทิน 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้งในเวลา 18.00-21.00 น. เป็นเวลา 12 สัปดาห์ (ใช้ยาซึมวาทาทินครั้งล่าสุดในเวลาเย็น)

หากท่านมีปัญหาหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ขึ้นในระหว่างสัปดาห์ที่ 0-12 สามารถแจ้งผู้ทำการวิจัยได้ตลอดเวลา

- นัดครั้งที่ 2 (สัปดาห์ที่ 12) สิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

ท่านจะได้รับการตรวจเลือดเพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา ท่านจะต้องเตรียมตัวก่อนการนัด คือ งดรับประทานอาหารทุกชนิด (ยกเว้นน้ำเปล่า) เป็นเวลาอย่างน้อย 12 ชั่วโมงก่อนเจาะเลือด

ท่านจะได้รับการสัมภาษณ์ อาการไม่พึงประสงค์ และความร่วมมือในการใช้ยา ท่านจะต้องนำสมุดบันทึกการใช้ยาซิมวาสทาทินและยาที่เหลือมาด้วย

**ความไม่สุขสบายหรือความเสี่ยงต่ออันตรายที่อาจจะได้รับจากกรรมวิธีการวิจัยมีอะไรบ้างและวิธีการป้องกัน/แก้ไขที่หัวหน้าโครงการวิจัยเตรียมไว้หากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น**

ท่านอาจจะสับสนและลำบากในเรื่องของเวลารับประทานยาซิมวาสทาทินตามที่กำหนดไว้ แต่ผู้ดำเนินการวิจัยได้จัดเตรียมสมุดบันทึกการใช้ยาซิมวาสทาทินเพื่อช่วยให้ท่านใช้ยาได้สะดวกและถูกต้องยิ่งขึ้น นอกจากนี้หากท่านมีอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นสามารถแจ้งผู้วิจัยได้ทันที

**ประโยชน์ที่อาจจะได้รับจากโครงการวิจัย**

ท่านจะได้รับความรู้ในด้านภาวะไขมันในเลือดสูง ข้อมูลยาซิมวาสทาทิน การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต (การรับประทานอาหารและการออกกำลังกายที่เหมาะสม) และได้รับการติดตามปัญหาหรืออาการไม่พึงประสงค์จากยา นอกจากนี้ผลการวิจัยที่ได้สามารถนำไปใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้สูงอายุที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงทำให้การใช้ยาซิมวาสทาทินของผู้ป่วยสูงอายุมีความเหมาะสมยิ่งขึ้น

**ค่าใช้จ่ายที่ท่านจะต้องรับผิดชอบระหว่างโครงการวิจัย**

ท่านจะต้องรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในส่วนของ ค่ายาและค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการเหมือนปกติ

**หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง**

ท่านจะได้รับการรักษาต่อไปตามที่แพทย์และท่านพิจารณาร่วมกันว่าจะมีความเหมาะสมสูงสุด

**หากท่านมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย จะถามใคร**

หากท่านมีข้อสงสัยประการใด โปรดติดต่อที่

1. หัวหน้าโครงการวิจัย

พันโทนายแพทย์เฉลิมชาติ วรรณพฤษ

อาจารย์ภาควิชาอายุรศาสตร์

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โทรศัพท์ 01-6171322

## 2. ผู้ดำเนินการวิจัย

นางสาวณัฐติพร สรรพกิจกำจร  
 นิสิตรระดับบัณฑิตศึกษา ชั้นปีที่ 2  
 สาขาเภสัชกรรมคลินิก  
 คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
 โทรศัพท์ 06-6687832

**หากท่านรู้สึกว่าการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างโครงการวิจัยนี้ ท่านอาจแจ้งเรื่องได้ที่**

สำนักงานพิจารณาโครงการวิจัย พบ. เบอร์โทร 02-3547600 ต่อ 93681

**ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกนำไปใช้ดังต่อไปนี้**

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะที่เกี่ยวกับตัวท่านเป็นความลับและจะเปิดเผยในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัยหรือในกรณีที่จำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

**ท่านจะถอนตัวออกจากโครงการวิจัยหลังจากได้ลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้วได้หรือไม่**

ท่านมีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้จะไม่ผลต่อการรักษาโรคที่ท่านจะได้รับต่อไป

**หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านจะได้รับแจ้งข้อมูลนั้นโดยหัวหน้าโครงการวิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยนั้นทันที**

หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยท่านจะได้รับการแจ้งจากหัวหน้าโครงการวิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยนั้นทันทีโดยไม่ปิดบังซ่อนเร้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ข

## หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Consent Form)

รับรองโดยคณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พบ.

วันที่ลงนาม.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามต่างๆ ที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้น จนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้โดยสมัครใจ และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้จะไม่ผลต่อการรักษาโรคที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับและจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางการวิชาการเท่านั้น

ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่คิดมูลค่า และจะได้รับการชดเชยรายได้ที่สูญเสียไประหว่างการรักษาพยาบาลดังกล่าว ตลอดจนเงินทดแทนความพิการที่อาจเกิดขึ้นตามความเหมาะสม

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ลงชื่อ.....ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย  
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....ผู้ดำเนินการโครงการวิจัย  
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน  
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน  
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)



## ภาคผนวก ค

แบบเก็บข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาซิมวาสทาทินที่ให้ในเวลาเช้ากับเวลาเย็น  
ในผู้ป่วยนอกสูงอายุ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ชื่อ-สกุล.....HN.....วันที่.....No.....

อายุ.....ปี (วันเกิด.....) เพศ  ชาย  หญิงแพทย์.....ประเภทผู้ป่วย  ฟรี.....  เบิกต้นสังกัด  ชำระเงิน  30 บาทประวัติการแพ้ยา.....โรคประจำตัว  โรคหลอดเลือดหัวใจ  ไม่มีโรค  โรคอื่นๆ.....

ประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ(ก่อนอายุ 55 ปีในบิดาหรือก่อนอายุ 65 ปีในมารดาหรือญาติสายตรง)

 Yes  No  N/A (ไม่มีข้อมูล)

ประวัติการสูบบุหรี่ในปัจจุบัน

 Yes  No  N/A (ไม่มีข้อมูล)

ส่วนที่ 2 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาซิมวาสทาทินที่ให้ในเวลาเช้ากับเวลาเย็น

ข้อมูล	ครั้งล่าสุด(ก่อนวิจัย)	ครั้งที่ 1 (สัปดาห์ที่ 0)	ครั้งที่ 2 (สัปดาห์ที่ 12)
วันนัดตรวจ			
วันมาตรวจจริง			
น้ำหนัก/ส่วนสูง			
ความดันโลหิต			
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
ชนิดยา			
จำนวนยาที่ให้			
จำนวนยาที่เหลือ			
ขนาดยา			
วิธีการให้ยา			
LDL-C			
% LDL-C change			
TC			
HDL-C			
TG			
ALT			
AST			
CK			
Bilirubin			
UA			
Scr			



ภาคผนวก ง

สมุดบันทึกการใช้ยาซึมวาทินของผู้ป่วยนอกสูงอายุ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

สมุดบันทึกการใช้ยาซึมวาทิน  
ของผู้ป่วยนอกสูงอายุ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ชื่อ..... อายุ.....ปี  
HN..... No.....

ขนาดยาซึมวาทิน  10 มิลลิกรัม

เวลาที่ใช้ยาซึมวาทิน  เวลาเช้า 6.00-9.00 น.  
 เวลาเย็น 18.00-21.00 น.

จำนวนยาที่ได้รับ.....เม็ด จำนวนยาที่ใช้.....เม็ด  
หมายเหตุ .....



คำแนะนำในการเข้าร่วมการวิจัย

เรื่อง “การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาซึมวาทิน 10 มิลลิกรัมที่ให้ในเวลาเช้ากับเวลาเย็นในผู้ป่วยนอกสูงอายุ”

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

“เปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาซึมวาทินที่ให้ในเวลาเช้ากับเวลาเย็นเพื่อเป็นแนวทางในการใช้ยาซึมวาทินที่เหมาะสมของผู้ป่วยสูงอายุ”

ในการวิจัยนี้มีความจำเป็นต้องเก็บข้อมูลโดยการสัมภาษณ์ท่านเกี่ยวกับข้อมูลทั่วไปและอาการไม่พึงประสงค์จากยารวมทั้งความร่วมมือจากท่านในการบันทึกข้อมูลการใช้ยาซึมวาทินของท่านลงในสมุดนี้

ข้อมูลของท่านทั้งหมดจะถูกเก็บเป็นความลับและผลการวิจัยจะแสดงเป็นผลรวมของข้อมูลทั้งหมด

ในกรณีที่ท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับการวิจัยนี้ ท่านสามารถติดต่อกับผู้วิจัยคือ

นางสาวณัฐติพร สรรพกิจกำจร โทรศัพท์ 06-6687832

ขอขอบคุณในความร่วมมือของท่านมา ณ โอกาสนี้

- คณะผู้วิจัย
1. พันโทนายแพทย์เฉลิมชาติ วรรณพุกษ์
  2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วินิจ วินิจวัจนะ
  3. เกศัชกรหญิงณัฐติพร สรรพกิจกำจร

สัปดาห์ที่ 1-3

ครั้งที่	วันที่	การใช้จ่ายชิมวาสหาทิน	
1		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
2		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
3		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
4		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
5		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
6		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
7		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
8		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
9		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
10		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
11		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
12		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
13		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
14		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
15		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
16		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
17		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
18		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
19		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
20		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
21		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา

สัปดาห์ที่ 4-6

ครั้งที่	วันที่	การใช้จ่ายชิมวาสหาทิน	
22		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
23		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
24		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
25		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
26		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
27		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
28		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
29		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
30		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
31		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
32		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
33		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
34		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
35		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
36		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
37		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
38		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
39		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
40		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
41		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
42		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา

สัปดาห์ที่ 7-9

ครั้งที่	วันที่	การใช้ยาซึมประสาท	
43		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
44		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
45		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
46		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
47		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
48		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
49		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
50		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
51		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
52		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
53		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
54		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
55		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
56		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
57		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
58		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
59		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
60		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
61		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
62		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
63		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา

สัปดาห์ที่ 10-12

ครั้งที่	วันที่	การใช้ยาซึมประสาท	
64		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
65		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
66		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
67		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
68		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
69		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
70		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
71		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
72		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
73		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
74		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
75		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
76		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
77		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
78		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
79		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
80		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
81		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
82		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
83		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา
84		<input type="radio"/> กินยา	<input type="radio"/> ดื่มกินยา



ภาคผนวก จ

แผนพับให้ความรู้เรื่องภาวะผิดปกติของไขมันในเลือด

ปริมาณไขมันและคอเลสเตอรอล

ในอาหาร 100 กรัม

อาหารที่แนะนำให้รับประทานได้และอาหารที่ควรลดสำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงไขมันในเลือดสูง

อาหาร	อาหารที่รับประทานได้	อาหารที่ควรลดรับประทาน
เนื้อสัตว์	เนื้อปลา เนื้อสัตว์ที่เลาะไขมัน และหนังออก	เนื้อสัตว์ติดมัน ได้แก่ เบคอน และไส้กรอก
นม	นมพร่องไขมัน และโยเกิร์ต	นม เนยแข็งและ เนยสด (ที่ไม่มี การนำไขมันออก)
ไข่	ไข่ขาวหรือไข่ทั้งฟองที่ ต้มหรือลวก (ไม่เกิน 1 ฟองต่อสัปดาห์)	ไข่แดง ไข่เจียว หรือไข่ดาว
ไขมัน	น้ำมันจากถั่วเหลือง ข้าวโพดหรือ ดอกทานตะวัน	น้ำมันจากสัตว์ น้ำมันมะพร้าว น้ำมันปาล์ม กะทิ
ธัญพืชและ ขนมปัง	ข้าวกล้อง ขนมปังโฮลวีต	ขนมปังที่มี ส่วนผสมของเนย
ผัก	ผักทุกชนิดทั้งดิบและ สุก (โดยไม่ใช้น้ำมัน)	ผักที่ทำให้สุกโดย ใช้น้ำมัน
ผลไม้	ผลไม้ตามฤดูกาล	ผลไม้ที่มีรสหวาน เช่น ทูเรียน ลำไย
เครื่องดื่ม	น้ำผลไม้ (ไม่เติมน้ำตาล) น้ำสะอาด	น้ำหวาน น้ำอัดลม

อาหาร	ไขมัน (กรัม)	คอเลสเตอรอล (มิลลิกรัม)
กุ้ง	1.0	125
ปู	4.0	125
หอยนางรม	1.2	200
ปลาหมึก	0.8-1.2	150
ปลาทะเล	1-3	60
ไก่ (ไม่มีหนัง)	3.9-7.4	60
เป็ด (ไม่มีหนัง)	1.7-6.0	70
เนื้อวัวไม่มีมัน	7.2	70
เนื้อหมูไม่มีมัน	35.0	70
ไข่ปลา	3.3	300
หัวใจวัว	5.8	145
สมองวัว	9.7	2,000
ตับวัว	3.1	320
นมถั่วเหลือง	1.5	-
นมวัว	4.9	11
เนยสด	82.4	250
มาการีน	81.5	-
น้ำมันสัตว์	100.0	95
น้ำมันพืช	100.0	-
ไข่แดง	29.0	1,500
ไข่ขาว	0.2	-
ไข่ทั้งฟอง	11.5	548

ภาวะไขมันในเลือดสูง  
(Hyperlipidemia)



## ภาวะไขมันในเลือดสูง

จัดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ



### สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูง

1. ความผิดปกติทางกรรมพันธุ์
2. โรคบางอย่างและการใช้ยาบางชนิด เช่น โรคเกี่ยวกับต่อมธัยรอยด์ โรคเบาหวาน โรคไต และการใช้ยากุมกำเนิด เป็นต้น
3. การรับประทานอาหารไม่ถูกหลักโภชนาการ

## การวินิจฉัยภาวะไขมันในเลือดสูง

เมื่อตรวจระดับไขมันในเลือดภายหลังจากอดอาหาร ประมาณ 12 ชั่วโมงแล้วพบว่า มีระดับไขมันสูงกว่าค่าปกติ

### ค่าปกติของระดับไขมันในเลือด

ระดับคอเลสเตอรอล < 200 มก./ดล.

ระดับไตรกลีเซอไรด์ < 150-200 มก./ดล.

ระดับเอชดีแอลคอเลสเตอรอล > 40 มก./ดล.



## ข้อควรปฏิบัติเมื่อมีภาวะไขมันในเลือดสูง

1. ควรพบแพทย์เพื่อค้นหาสาเหตุและภาวะแทรกซ้อน
2. จำกัดการรับประทานอาหาร ดังนี้
  - หลีกเลี่ยงอาหารที่มีไขมันสูง เช่น นม เนย ไอศกรีม และไข่แดง เป็นต้น
  - หลีกเลี่ยงอาหารที่มีไขมันอิ่มตัว เช่น น้ำมันปาล์ม น้ำมันมะพร้าว และกะทิ เป็นต้น
  - จำกัดการรับประทานคอเลสเตอรอลไม่เกินวันละ 300 มิลลิกรัม
3. ควรงดเหล้า โดยเฉพาะผู้ที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูง
4. ควรลดน้ำหนักในผู้ที่มีน้ำหนักเกินและออกกำลังกายสม่ำเสมอ
5. งดการสูบบุหรี่
6. การใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์

### เอกสารอ้างอิง

1. ลินนา ทองยงค์. อาหารสำหรับโรคหัวใจและหลอดเลือด. ใน: อรอนงค์ กังสดาลอำไพ, บรรณาธิการ. โภชนบำบัด 2000. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาอาหารเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2542. หน้า 43-60.
2. ธาณี เมฆะสุวรรณดิษฐ์. Dyslipidemia. ใน: ธาณี เมฆะสุวรรณดิษฐ์, ปรีชา มณฑานติกุล, จุฑามณี สุทธิสีสังข์, สุรเกียรติ อชานานุกาพ, บรรณาธิการ. Textbook of pharmacotherapy. กรุงเทพมหานคร: ไฮลีสติก พับลิชชิง; 2546. หน้า 38-58.



## ภาคผนวก จ

แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาซึมวาสทาทินของคณะกรรมการอาหารและยา  
 ชื่อ-สกุล..... HN..... No.....  
 ชื่อยาที่สงสัย..... แพทย์..... เภสัชกร.....  
 วันที่ประเมิน..... วันที่เริ่มใช้และหยุดยา.....  
 อาการไม่พึงประสงค์.....

## WHO Algorithm

Causality		Certain	Probable	Possible	Unlikely	ยา.....
ความสัมพันธ์ ระหว่างเวลา ที่ใช้ยาและ การเกิด อาการ	สอดคล้อง	✓	✓	✓		
	ไม่ สอดคล้อง				✓	
มีความ เกี่ยวข้องกับ โรคที่เป็นอยู่ หรือยาอื่นๆ ที่ใช้ร่วม	ไม่ใช่	✓				
	อาจไม่ใช่		✓			
	ใช่			✓	✓	
ข้อมูลของ การใช้ยาซ้ำ ใหม่	มี	✓				
	ไม่มี		✓	✓	✓	
อาการที่เกิด อธิบายด้วย ฤทธิ์ทาง เภสัชวิทยา/ คลินิกที่ เหมาะสม	ได้	✓				
	อาจได้		✓	✓		
	ไม่ได้				✓	
เมื่อหยุดยา อาการดีขึ้น หรือหายไป	มีข้อมูล	✓	✓	✓		
	ไม่มีข้อมูล			ไม่สมบูรณ์	✓	
ผลการประเมิน						
1. Certain 2. Probable 3. Possible						

## ภาคผนวก ข

แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาซึมวาสทาทินของ Naranjo's Algorithm

ชื่อ-สกุล..... อายุ.....ปี HN..... No.....  
 ชื่อยาที่สงสัย..... ผู้ประเมิน..... วันที่ประเมิน.....  
 วันที่เริ่มใช้และหยุดยา..... รวมระยะเวลาที่ใช้ยา.....

ADR Probability Scale of Naranjo *et al.*

Question	Yes	No	Do not know	Score
1. Are there previous <i>conclusive</i> reports on this reaction?	+1	0	0	
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a <i>specific</i> antagonist was administered?	+1	0	0	
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in <i>any</i> previous exposure?	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	
Interpretation:	Definite $\geq 9$	Total score		.....
	Probable 5 - 8			
	Possible 1 - 4			
	Doubtful $\leq 0$			

ผลการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

 ไม่น่าจะใช่ (Doubtful)  $\leq 0$  คะแนน เป็นไปได้ (Possible) 1-4 คะแนน น่าจะใช่ (Probable) 5-8 คะแนน ใช่แน่นอน (Definite)  $\geq 9$  คะแนน

อาการไม่พึงประสงค์เกิดจากยาซึมวาสทาทิน

 ใช่ ไม่ใช่

**ภาคผนวก ช**  
**อันตรกิริยาของยาซิมวาสทาตินกับยาอื่น ๆ**

รายการยา	การเกิดอันตรกิริยาของยาซิมวาสทาตินกับยาอื่น ๆ	การดำเนินการ
1. ดิจอกซิน (digoxin)	เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษของดิจอกซิน	ติดตามระดับยาดิจอกซินอย่างใกล้ชิด
2. วาร์ฟาริน (warfarin)	เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก	ควรตรวจค่า prothrombin time ก่อนใช้ยาซิมวาสทาตินและระหว่างการใช้ยา หากพบภาวะเลือดออกให้ใช้ Vitamin K ในการรักษา
3. ไฟเบรท (fibrate)	ทำให้เกิดพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อหรือโยกล้ามเนื้อลายสลายตัวอย่างรุนแรงได้	ควรลดขนาดยาซิมวาสทาตินไม่เกิน 10 mg/day ติดตามอาการแสดงของพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อหรือโยกล้ามเนื้อลายสลายตัวอย่างรุนแรงและตรวจ AST และ ALT อย่างใกล้ชิด
4. ไสโคลสปอริน (cyclosporin)	ระดับยาซิมวาสทาตินในเลือดเพิ่มขึ้น และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อหรือโยกล้ามเนื้อลายสลายตัวได้	ขนาดยาซิมวาสทาตินเริ่มต้น 5 mg และไม่เกิน 10 mg/day ติดตามอาการแสดงของพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อ เช่น ปวดตึง และอ่อนแรง เป็นต้น อย่างใกล้ชิด
5. อิริโทรมัซซิน (erythromycin) คลาริโทรมัซซิน (clarithromycin) และคีโตโคนาโซล (ketoconazole)	ระดับยาซิมวาสทาตินในเลือดเพิ่มขึ้นและความเสี่ยงในการเกิดพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อหรือโยกล้ามเนื้อลายสลายตัวเพิ่มขึ้น	แนะนำให้ผู้ป่วยแจ้งแพทย์เมื่อมีอาการปวดตึงของกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรงที่หาสาเหตุไม่ได้
6. ไอทราโคนาโซล (itraconazole)	ระดับยาซิมวาสทาตินในเลือดเพิ่มขึ้นและความเสี่ยงในการเกิดพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อหรือโยกล้ามเนื้อลายสลายตัวเพิ่มขึ้น	ควรลดขนาดยาซิมวาสทาตินไม่เกิน 10 mg/day ติดตามอาการแสดงของพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อ เช่น ปวดตึง และอ่อนแรง เป็นต้น อย่างใกล้ชิด

รายการยา	การเกิดอันตรกิริยาของยา ซึ่งมีผลทางทึนกับยาอื่น ๆ	การดำเนินการ
7. ไนอะซิน (niacin)	เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด พยาธิสภาพของกล้ามเนื้อหรือ ใยกล้ามเนื้อลายสลายตัวได้	ติดตามอาการแสดงของพยาธิสภาพของ กล้ามเนื้อ เช่น ปวดตึง และอ่อนแรง เป็นต้น อย่างใกล้ชิด



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ฅ

## อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาซิมวาสทาทิน

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาซิมวาสทาทิน	การดำเนินการ
1. ผลต่อระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ ได้แก่ ปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง ระดับเอนไซม์ CK > 10 เท่าของค่าบนปกติ และโยกกล้ามเนื้อลายสลายตัว	หยุดใช้ยาชั่วคราว ติดตามระดับ CK จนกลับเป็นปกติ ในการใช้ยาครั้งต่อไปควรลดระดับยาลง หากมีอาการรุนแรงหยุดใช้ยากุ่มสแตติน ให้ใช้ยาอื่นในการรักษา
2. ผลต่อดับ ได้แก่ ระดับ AST และ ALT > 3 เท่าของค่าบนปกติ	หยุดใช้ยาชั่วคราว ติดตามระดับ AST และ ALT จนกลับเป็นปกติ ในการใช้ยาครั้งต่อไปควรลดระดับยาลง หากมีอาการรุนแรงหยุดใช้ยากุ่มสแตติน ให้ใช้ยาอื่นในการรักษา
3. ผลต่อระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ ท้องเสีย แน่นท้อง ท้องผูก ท้องอืด อาหารไม่ย่อย	รักษาตามอาการ หากมีอาการไม่รุนแรงให้ลดขนาดยาลง และกรณีที่มีอาการรุนแรงควรหยุดใช้ยากุ่มสแตติน ให้ใช้ยาอื่นในการรักษา
4. ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ ปวดศีรษะ และเหนื่อยล้า	รักษาตามอาการ หากมีอาการไม่รุนแรงให้ลดขนาดยาลง และกรณีที่มีอาการรุนแรงควรหยุดใช้ยากุ่มสแตติน ให้ใช้ยาอื่นในการรักษา
5. ผลต่อระบบทางเดินหายใจ ได้แก่ ติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบน คอหอยอักเสบ เยื่อจมูกอักเสบ ไส้สอักเสบและหลอดลมอักเสบ	รักษาตามอาการ หากมีอาการไม่รุนแรงให้ลดขนาดยาลง และกรณีที่มีอาการรุนแรงควรหยุดใช้ยากุ่มสแตติน ให้ใช้ยาอื่นในการรักษา

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวณัฐติพร สรรพกิจกำจร เกิดเมื่อวันที่ 31 พฤษภาคม 2518 สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีเกาสศาสตร์บัณฑิต จากคณะเกาสศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ปีการศึกษา 2540 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเกาสศาสตรมหาบัณฑิต ที่คณะเกาสศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2546 ปัจจุบันรับราชการตำแหน่ง เกาสกร ระดับ 5 ฝ่ายเกาสกรรวมชุมชน โรงพยาบาลพล จังหวัดขอนแก่น



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย