

บทที่ 4

ผลการวิจัย และการอภิปรายผล

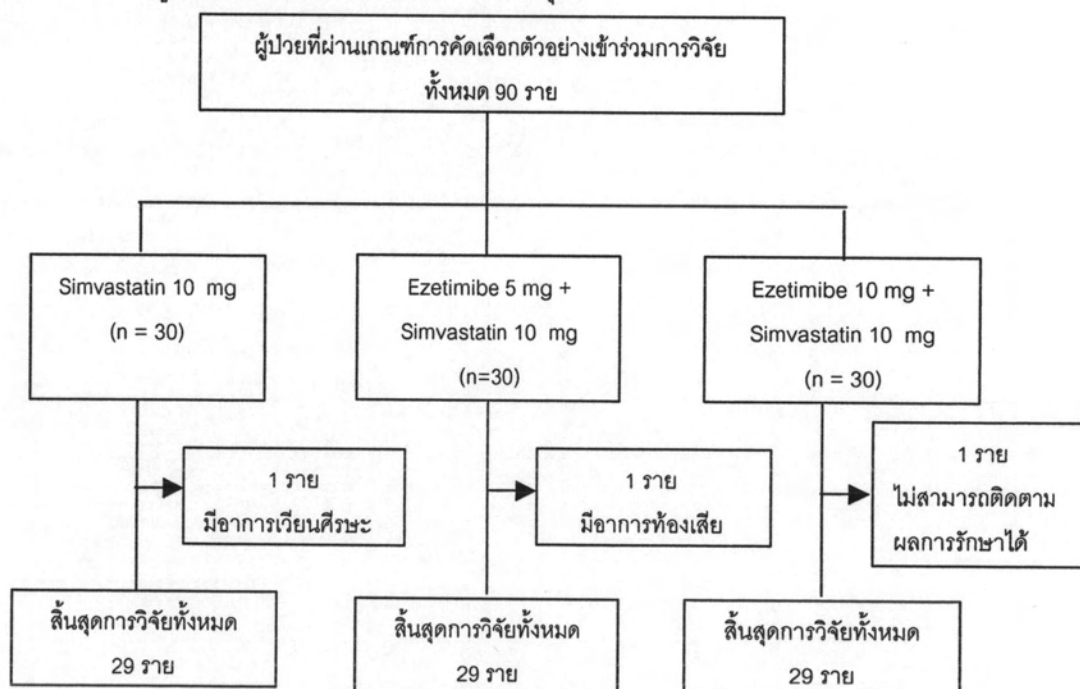
ผลการวิจัย แบ่งออกเป็น 5 หัวข้อ ดังนี้

1. ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัย
2. ประสิทธิภาพของการลดระดับไขมัน hs-CRP และ fibrinogen ในเลือดระหว่างผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลสูงที่ใช้ยา simvastatin 10 มิลลิกรัม, ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม และ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม
3. ผลการศึกษาเปรียบเทียบร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ถึงเกณฑ์เป้าหมายของผู้ป่วยแต่ละราย ตามแนวทางของ NCEP-ATP III ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัม, ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม และ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม
4. ผลการศึกษาเปรียบเทียบราคายาต่อร้อยละของ LDL-C ที่ลดลงภายใน 8 สัปดาห์ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe ขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม
5. ผลการศึกษาด้านความปลอดภัย

1. ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย มีจำนวนทั้งหมด 90 ราย ได้รับการสุ่มตามกลุ่มยาที่ได้รับ 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ (1) คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียว, กลุ่มที่ (2) คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe ขนาด 5 มิลลิกรัม ร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ (3) คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม จำนวนกลุ่มละ 30 ราย จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 90 ราย มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจนครบ 8 สัปดาห์ทั้งหมด 87 ราย (drop out = 3.33%) โดยมีจำนวนผู้ป่วย 3 รายถอนตัวออกจากการศึกษาวิจัยตามเกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างออกจากการศึกษา ซึ่งเป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัม 1 รายเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ คือ ปวดศีรษะหลังจากร่วมการวิจัย 4 วัน 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ คือ ท้องเสียในช่วง 2 วันแรกของการรับประทานยา และอีก 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมไม่ให้ความร่วมมือในการวิจัยในสัปดาห์ที่ 8 ของการรักษา ดังแสดงในรูปที่ 6

รูปที่ 6 จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยแยกตามกลุ่มยา



ข้อมูลทั่วไปพื้นฐานของตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย แสดงในตารางที่ 19 พบว่าจำนวนเพศชายมากกว่าเพศหญิงเล็กน้อย คิดเป็นร้อยละ 63.3 และ 36.7 ตามลำดับ อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย คือ 56.83 ± 12.11 ปี (ช่วงอายุ 36-82 ปี) โดยไม่พบความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม ($p > 0.05$) เมื่อวิเคราะห์ด้วย One-way ANOVA โดยอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในการศึกษานี้ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้าที่ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยา rosuvastatin ในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูง ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า คือ 60.56 ± 9.57 (ช่วงอายุ 43-79 ปี) โดยช่วงอายุที่น้อยกว่า 65 ปี และช่วงอายุที่มากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี (ผู้สูงอายุ) คิดเป็นร้อยละ 70 และ 30 ตามลำดับ โดยพบว่าสัดส่วนของเพศหญิงต่อเพศชาย และสัดส่วนของช่วงอายุที่น้อยกว่า 65 ปี และมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ($p > 0.05$; ทุกค่า) เมื่อวิเคราะห์ด้วย Chi-square test หรือ Fisher's Exact test

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ประกอบอาชีพรับราชการ คือ ร้อยละ 63.3 รองลงมา คือ พ่อบ้าน/แม่บ้าน ร้อยละ 31.1 โดยส่วนใหญ่มีสิทธิเบิกค่ารักษาพยาบาลได้ คือ ร้อยละ 91.1 เนื่องจากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าเป็นโรงพยาบาลทหาร ดังนั้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงเป็นข้าราชการทหาร และครอบครัวซึ่งมีสิทธิเบิกค่ารักษาพยาบาลจากต้นสังกัดได้ ผู้ป่วย 8 รายมีประวัติแพ้ยา โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 10) แพ้ยาปฏิชีวนะ tetracycline, sulfadiazine และ dilantin ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 10) แพ้ยาปฏิชีวนะ tetracycline และ penicillin และผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัมร่วมกับ ezetimibe 5 มิลลิกรัม จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 6.7) แพ้ยา enalapril, ASA gr I, atorvastatin และ fenofibrate โดยผู้ป่วย 1 รายมีประวัติการเกิด rhabdomyolysis หลังจากได้รับยา atorvastatin และ fenofibrate ร่วมกัน

เมื่อจำแนกตามประวัติการเจ็บป่วย พบว่าผู้ป่วยมีโรคอื่นที่เป็นร่วมกับภาวะไขมันในเลือดสูง คือ โรคความดันโลหิตสูงเป็นอันดับแรก (ร้อยละ 63.3) รองลงมา คือ โรคเบาหวาน (ร้อยละ 28.9) โดยทั้งโรคความดันโลหิตสูง และโรคเบาหวานเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งผลดังกล่าวแตกต่างกับการศึกษาของ Ballantyne และคณะ[33] ที่พบโรคความดันโลหิตสูง และโรคเบาหวานเพียงร้อยละ 30.0 และ 3.0 ตามลำดับ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากสถานที่ที่ใช้ในการเก็บข้อมูลผู้ป่วยไขมันในเลือดสูง คือ กองอายุรกรรม และกองตรวจโรคผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเข้ารับการรักษาด้วยโรคเรื้อรัง เช่น โรคความดันโลหิตสูง และโรคเบาหวาน

สำหรับพฤติกรรมกรรมการดำเนินชีวิตของผู้ป่วย คือ การออกกำลังกาย การสูบบุหรี่ และการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ออกกำลังกาย (ร้อยละ 75.6) อย่างสม่ำเสมอ (ร้อยละ 46.7) ซึ่งการออกกำลังกายเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีอาจส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ HDL-C และ hsCRP นอกเหนือจากการใช้ยาได้ อย่างไรก็ตามระดับและความถี่ของการออกกำลังกายระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ($p=0.786$ และ 0.753 ตามลำดับ) สำหรับการสูบบุหรี่ และการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์พบว่าผู้ป่วยจำนวน 14 ราย (ร้อยละ 15.6) ปัจจุบันยังคงสูบบุหรี่ ซึ่งการสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงหลักที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และอีก 23 ราย (ร้อยละ 25.6) ยังคงดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ อันมีผลเพิ่มระดับไตรกลีเซอไรด์ ซึ่งปัจจัยดังกล่าวล้วนส่งผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตามมาได้ อย่างไรก็ตาม พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ และดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ไม่แตกต่างกันในทั้ง 3 กลุ่ม ($p=0.815$ และ 0.867 ตามลำดับ)

ตารางที่ 19 ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)				χ^2	p value
	(1) S10 (N = 30)	(2) E5 + S10 (N = 30)	(3) E10 + S10 (N = 30)	รวม (N = 90)		
เพศ						
- ชาย	19 (63.3)	19 (63.3)	19 (63.3)	57 (63.3)	<0.001	1.000 ^a
- หญิง	11 (36.7)	11 (36.7)	11 (36.7)	33 (36.7)		
อายุ						
Mean \pm SD (ปี)	58.77 \pm 12.47	55.93 \pm 11.43	55.80 \pm 12.58	56.83 \pm 12.11	0.569	0.568 ^c
Range (ปี)	40-82	37-80	36-75	36-82		
\geq 65 ปี	9 (30.0)	8 (26.7)	10 (33.3)	27 (30.0)	0.317	0.957 ^a
ดัชนีมวลกาย						
- < 18.5 (ต่ำกว่าเกณฑ์)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	2 (2.2)	9.257	0.277 ^b
- 18.5-22.9 (เหมาะสม)	7 (23.3)	4 (13.3)	10 (33.3)	21 (23.3)		
- 23.0-24.9 (น้ำหนักเกิน)	9 (30.0)	4 (13.3)	4 (13.3)	17 (18.9)		
- 25.0-29.9 (ชั้น ระดับ I)	9 (30.0)	17 (56.7)	11 (36.7)	37 (41.1)		
- \geq 30 (ชั้น ระดับ II)	4 (13.3)	4 (13.3)	5 (16.7)	13 (14.4)		
อาชีพ						
- รับราชการ	18 (60.0)	20 (66.7)	19 (63.3)	57 (63.3)	0.811	0.984 ^b
- พ่อบ้าน/แม่บ้าน	2 (6.7)	1 (3.3)	2 (6.7)	5 (5.6)		
- รับจ้าง	10 (33.3)	9 (30.0)	9 (30.0)	28 (31.1)		
สิทธิการรักษา						
- เบิกได้	26 (86.7)	29 (96.7)	27 (90.0)	82 (91.1)	4.469	0.701 ^b
- ชำระเงินเอง	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (6.7)	4 (4.4)		
- ประกันสังคม	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)		
- 30 บาท	2 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	3 (3.3)		

ตารางที่ 19 ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย (ต่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)				χ^2	p value
	(1) S10 (N = 30)	(2) E5 + S10 (N = 30)	(3) E10 + S10 (N = 30)	รวม (N = 90)		
ประวัติการแพ้ยา						
- แพ้ยา	3 (10.0)	3 (10.0)	2 (6.7)	82 (91.1)	0.244	1.000 ^b
- ไม่แพ้ยา	27 (90.0)	27 (90.0)	28 (93.3)	8 (8.9)		
ประวัติการเจ็บป่วย						
- โรคความดันโลหิตสูง	21 (70.0)	17 (56.7)	19 (63.3)	57 (63.3)	1.148	0.607 ^a
- โรคเบาหวาน	10 (33.3)	6 (20.0)	10 (33.3)	26 (28.9)	1.731	0.454 ^a
- โรคหลอดเลือดหัวใจ	5 (16.7)	5 (16.7)	4 (13.3)	14 (15.6)	0.255	1.000 ^b
- โรคหลอดเลือดสมอง	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (6.7)	4 (4.4)	0.690	1.000 ^b
- โรคอื่นๆ†	5 (16.7)	6 (20.0)	4 (13.3)	15 (16.7)	0.480	0.937 ^a
จำนวนยาที่ใช้ร่วม						
- 0-5	23 (76.7)	17 (56.7)	24 (80.0)	64 (71.1)	4.651	0.119 ^a
- > 5	7 (23.3)	13 (43.3)	6 (20.0)	26 (28.9)		
ปัจจุบันสูบบุหรี่						
- สูบ	6 (20.0)	4 (13.3)	4 (13.3)	14 (15.6)	0.698	0.815 ^b
- ไม่สูบ	24 (80.0)	26 (86.7)	26 (86.7)	76 (84.4)		
ประวัติการดื่มสุรา						
- ดื่ม	7 (23.3)	9 (30.0)	7 (23.3)	23 (25.6)	0.467	0.867 ^a
- ไม่ดื่ม	23 (76.7)	21 (70.0)	23 (76.7)	67 (74.4)		
การออกกำลังกาย						
- สม่ำเสมอ	17 (56.7)	13 (43.3)	12 (40.0)	42 (46.7)	1.904	0.753 ^a
- ไม่สม่ำเสมอ	8 (26.7)	10 (33.3)	11 (36.7)	29 (32.2)		
- ไม่ออกกำลังกาย	5 (16.7)	7 (23.3)	7 (23.3)	19 (21.1)		
ระดับการออกกำลังกาย						
- มาก-ปานกลาง	22 (73.3)	22 (73.3)	24 (80.0)	68 (75.6)	0.481	0.786 ^a
- น้อย	8 (26.7)	8 (26.7)	6 (20.0)	22 (24.4)		

S10 = Simvastatin 10 มิลลิกรัม; E5 = Ezetimibe 5 มิลลิกรัม; E10 = Ezetimibe 10 มิลลิกรัม; SD = standard deviation

^a จำนวนของผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3) เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ Chi-Square test

^b จำนวนของผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3) เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ Fisher's Exact test

^c จำนวนของผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3) เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ One-way ANOVA

† ประวัติการเจ็บป่วยอื่นๆ ได้แก่ โรคเก๊าท์ โรคภูมิแพ้ โรคกระเพาะอาหารอักเสบ โรคต่อมลูกหมากโต โรคปวดศีรษะไมเกรน

ผลการตรวจร่างกายพื้นฐาน ดังแสดงในตารางที่ 20 พบว่า ผู้ป่วยมีน้ำหนัก และส่วนสูงเฉลี่ย 67.72 ± 12.13 กิโลกรัม และ 1.62 ± 0.08 เมตรตามลำดับ ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 25.66 ± 3.91 กก./ m^2 โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีดัชนีมวลกายอยู่ในช่วง 25-29 กก./ m^2 (ร้อยละ 41.1) ซึ่งจัดว่าเป็นโรคอ้วนระดับ 1 ซึ่งจัดอยู่ในน้ำหนักเกินตามเกณฑ์การแบ่งค่าดัชนีมวลกายในผู้ป่วยชาวเอเชียขององค์การอนามัยโลก จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีน้ำหนักค่อนข้างมาก ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ [77] ที่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นโรคอ้วน ระดับ 1 เนื่องจากโรคอ้วนจะเพิ่มความเสี่ยงต่ออัตราการพิการ และอัตราการตายจากโรคต่างๆ เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ ดังนั้น เกสัชกรจึงควรประเมิน และให้คำปรึกษาแนะนำเรื่องอาหารที่รับประทาน และการควบคุมน้ำหนักตัว ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจที่สามารถเปลี่ยนแปลงได้จากการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การดำเนินชีวิตควบคู่กับการให้คำแนะนำเรื่องยาลดไขมันในเลือด เพื่อให้ผู้ป่วยมีระดับไขมันในเลือดที่ลดลงได้ดียิ่งขึ้น หรืออาจทำให้ผู้ป่วยบางคนไม่จำเป็นต้องได้รับยาลดไขมันในเลือดต่อไป และพบว่าผู้ป่วยมีความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (SBP) เฉลี่ย 138.03 ± 21.77 มิลลิเมตรปรอท และความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (DBP) เฉลี่ย 82.50 ± 12.52 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งค่าดังกล่าวจัดอยู่ในเกณฑ์ pre-hypertension (SBP120-139 มิลลิเมตรปรอท และ/หรือ DBP 80-89 มิลลิเมตรปรอท) ตามเกณฑ์ของ JNC 7 แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการควบคุมระดับความดันโลหิตได้ดี และไม่พบความแตกต่างของผลการตรวจร่างกายพื้นฐานพื้นฐาน (สัปดาห์ที่ 0) ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$; ทุกค่า) เมื่อวิเคราะห์ โดยใช้สถิติ One-way ANOVA

ตารางที่ 20 ผลการตรวจร่างกายพื้นฐานของตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย (สัปดาห์ที่ 0)

พารามิเตอร์	ค่าเฉลี่ย (SD)				F	P value [†]
	(1) S10 (N = 30)	(2) E5 + S10 (N = 30)	(3) E10 + S10 (N = 30)	รวม (N = 90)		
น้ำหนัก (กก.)	65.49 (11.94)	69.50 (13.07)	68.20 (11.37)	67.72 (12.13)	0.851	0.431
ส่วนสูง (ม.)	1.62 (0.09)	1.62 (0.08)	1.62 (0.08)	1.62 (0.08)	0.024	0.976
ดัชนีมวลกาย (กก./ m^2)	24.86 (3.59)	26.28 (4.02)	25.84 (4.10)	25.66 (3.91)	1.041	0.358
ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (มม.ปรอท)	142.06 (21.86)	130.23 (17.51)	141.80 (24.00)	138.03 (21.77)	3.020	0.054
ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (มม.ปรอท)	83.93 (10.86)	78.87 (11.52)	84.70 (14.49)	82.5 (12.52)	1.963	0.147

S10 = simvastatin 10 มิลลิกรัม; E5 = Ezetimibe 5 มิลลิกรัม; E10 = Ezetimibe 10 มิลลิกรัม; SD = standard deviation

† ใช้สถิติ one-way ANOVA เปรียบเทียบ mean \pm SD ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3)

ตารางที่ 21 รายการยาแต่ละชนิดที่ผู้ป่วยใช้ร่วม (สัปดาห์ที่ 0)

ยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วม	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) [†]				χ^2	P-value ^a
	(1) S10 (N = 30)	(2) E5 + S10 (N = 30)	(3) E10 + S10 (N = 30)	รวม (N = 90)		
ยาลดความดันโลหิตสูง						
Amlodipine	5 (16.7)	4 (13.3)	3 (10.0)	12 (13.3)	0.577	0.925
Enalapril	5 (16.7)	5 (16.7)	1 (3.3)	11 (12.2)	3.314	0.215
HCTZ	1 (3.3)	5 (16.7)	4 (13.3)	10 (11.1)	2.925	0.328
Atenolol	3 (10.0)	3 (10.0)	4 (13.3)	10 (11.1)	0.225	1.000
Doxazosin	2 (6.7)	4 (13.3)	1 (3.3)	7 (7.8)	2.169	0.493
Felodipine	1 (3.3)	1 (3.3)	4 (13.3)	6 (6.7)	3.214	0.357
Lercanidipine	2 (6.7)	1 (3.3)	2 (6.7)	4 (4.4)	0.424	1.000
Candesartan + HCTZ	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (6.7)	4 (4.4)	0.523	1.000
Isosorbide dinitrate	1 (3.3)	0 (0.0)	3 (10.0)	4 (4.4)	3.663	0.318
Losartan	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	4 (4.4)	0.523	1.000
Metoprolol	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	3 (3.3)	0.000	1.000
Bisoprolol	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (3.3)	1.023	0.770
Ramipril	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	3 (3.3)	0.000	1.000
Isosorbide-5-mononitrate	1 (3.3)	0 (0.0)	3 (10.0)	4 (4.4)	3.663	0.318
Herbesser	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (2.2)	1.023	1.000
ยาลดน้ำตาลในเลือด						
Metformin	6 (20.0)	2 (6.7)	5 (16.7)	13 (14.4)	2.338	0.413
Glibenclamide	2 (6.7)	0 (0.0)	4 (13.3)	6 (6.7)	4.286	0.159
Glipizide	1 (3.3)	1 (3.3)	3 (10.0)	5 (5.6)	1.694	0.613
Gliclazide	1 (3.3)	2 (6.7)	1 (3.3)	4 (4.4)	0.523	1.000
ยาระบบทางเดินอาหาร^b	1 (3.3)	4 (13.3)	2 (6.7)	7 (7.8)	2.169	0.493
ยาด้านอวัยวะที่ไม่ใช่ สเตียรอยด์^c	3 (10.0)	2 (6.7)	1 (3.3)	6 (6.7)	1.071	0.493
ยาปฏิชีวนะ^d	2 (6.7)	2 (6.7)	1 (3.3)	5 (5.6)	0.424	1.000
อื่นๆ^e	4 (13.3)	1 (3.3)	2 (6.7)	7 (7.8)	2.169	0.493

S10 = Simvastatin 10 มิลลิกรัม; E5 = Ezetimibe 5 มิลลิกรัม; E10 = Ezetimibe 10 มิลลิกรัม

[†] จำนวนยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วมแต่ละชนิด ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3)^a วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square test และ Fisher's Exact test^b ยาระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ omeprazole(N=4), alum milk(N=1), xanidine(N=1), buscopan(N=1), bisacodyl (N=1)^c ยาด้านอวัยวะที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ได้แก่ piroxicam(N=1), naproxen(N=1), mefenamic acid(N=1), diclofenac(N=1), nimesulide (N=1), meloxicib(N=1)^d ยาปฏิชีวนะ ได้แก่ ciprofloxacin (N=1), dicloxacillin(N=1), norfloxacin(N=2), ofloxacin(N=1)^e อื่นๆ ได้แก่ FBC (N=1), cinnarizine (N=1), diazepam(5) (N=1), sibelium (N=1), dramamine (N=1), amitriptyline (N=3)

จากตารางที่ 21 แสดงรายการยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วมแต่ละชนิด พบว่ากลุ่มยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยาลดไขมันในเลือดมากที่สุด คือ กลุ่มยาลดความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 86.6) ได้แก่ ยา HCTZ (ร้อยละ 11.1), amlodipine (ร้อยละ 13.3), enalapril (ร้อยละ 12.2) และอื่นๆ รองลงมา คือ กลุ่มยาลดระดับน้ำตาลในเลือด (ร้อยละ 97.7) ได้แก่ metformin (ร้อยละ 14.4), glibenclamide (ร้อยละ 6.7) และลำดับถัดมา คือ ASA gr I (ร้อยละ 21.1) โดยไม่พบความแตกต่างกันของกลุ่มยาที่ผู้ป่วยได้รับระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3) ($p > 0.05$; ทั้งหมด) ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลโรคที่เป็นร่วมกับภาวะไขมันในเลือดสูงของผู้ป่วย โดยผู้ป่วยแต่ละรายที่เข้าร่วมการวิจัย ไม่มีการเปลี่ยนแปลงยาแต่ละชนิดที่ใช้ร่วมระหว่างการวิจัย

ตารางที่ 22 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจของผู้ป่วยที่พบมากที่สุด คือ ปัจจัยเสี่ยงเชิงบวกด้านอายุ (ร้อยละ 78.9) รองลงมาคือโรคความดันโลหิตสูง คือ ร้อยละ 63.3 เนื่องจากสถานที่เก็บข้อมูล คือ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ข้อมูลดังกล่าว จึงสอดคล้องกับข้อมูลของชุดิพรที่ทำการศึกษาระสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา rosuvastatin ในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงที่เข้ารับการรักษา ณ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าเช่นเดียวกัน คือ มีปัจจัยเสี่ยงด้านอายุ ร้อยละ 93.8 และความดันโลหิตสูง ร้อยละ 75.0

จากการจำแนกจำนวนผู้ป่วยตามระดับความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ ร้อยละ 41.1 จัดอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจโรคเบาหวาน หรือผู้ที่มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี มากกว่าร้อยละ 20) รองลงมา คือ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลาง (ร้อยละ 33.3) และผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ (ร้อยละ 25.6) ซึ่งมีผลต่อการกำหนดระดับ LDL-C เป้าหมายในผู้ป่วยแต่ละรายตามแนวทางของ NCEP-ATP III และผลการศึกษาของการเปรียบเทียบประสิทธิผลด้านอัตราการบรรลุเป้าหมายของระดับ LDL-C ในผู้ป่วยแต่ละระดับความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ จากการที่ผู้ป่วยในกลุ่มความเสี่ยงสูงส่วนใหญ่จะสามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายน้อยกว่าผู้ป่วยในกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง และความเสี่ยงต่ำตามลำดับ แต่ในผู้ป่วยในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างกันในสัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยในระดับความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในระดับต่างๆ ระหว่างกลุ่มยาทั้ง 3 กลุ่ม ($p = 0.418$)

ตารางที่ 22 จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) จำแนกตามปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตามเกณฑ์ของ NCEP-ATP III และระดับความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)				χ^2	P value [†]
	(1) S10 (N = 30)	(2) E5 + S10 (N = 30)	(3) E10 + S10 (N = 30)	รวม (N = 90)		
ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ						
ปัจจัยเสี่ยงเชิงบวก						
- อายุ ^a	26 (86.7)	23 (76.7)	22 (73.3)	71 (78.9)	1.735	0.520
- ความดันโลหิตสูง ^b	21 (70.0)	17 (56.7)	19 (63.3)	57 (63.3)	1.148	0.563
- ปัจจุบันสูบบุหรี่	6 (20.0)	4 (13.3)	4 (13.3)	14 (15.6)	0.698	0.815
- ประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจ ^c	8 (26.7)	8 (26.7)	4 (16.7)	21 (23.3)	1.118	0.701
- HDL-C < 40 มก./ดล.	1 (3.3)	5 (16.7)	3 (10.0)	9 (10.0)	2.848	0.284
ปัจจัยเสี่ยงเชิงลบ						
- HDL-C ≥ 60 มก./ดล.	11 (36.7)	11 (36.7)	12 (40.0)	34 (37.8)	0.095	1.000
การจำแนกความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ						
- High risk: CHD or CHD risk equivalents ^d	12 (40.0)	10 (33.3)	15 (50.0)	37(41.1)	3.975	0.418
- Moderate risk: ≥ 2 RFs	11 (36.7)	13 (43.3)	6 (20.0)	30 (33.3)		
- Low risk: 0-1 RF	7 (23.3)	7 (23.3)	9 (30.0)	23 (25.6)		

S10 = simvastatin 10 มิลลิกรัม; E5 = Ezetimibe 5 มิลลิกรัม; E10 = Ezetimibe 10 มิลลิกรัม; HDL-C = high density lipoprotein cholesterol; RF = risk factor

^a อายุ; เพศชายอายุ ≥ 45 ปี หรือเพศหญิงอายุ ≥ 55 ปี

^b มีความดันโลหิตสูง (ความดันโลหิต ≥ 140/90 มิลลิเมตรปรอท) หรือรับประทานยาลดความดันโลหิตสูงอยู่

^c ประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดและเสียชีวิตด้วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายในผู้ชายที่เป็นญาติสายตรงก่อนอายุ 55 ปี หรือในผู้หญิงที่เป็นญาติสายตรงก่อนอายุ 65 ปี

^d CHD risk equivalents eg. Diabetes mellitus, peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, symptomatic carotid artery disease, and 10-year risk for CHD > 20%

[†] จำนวนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ (1), (2) และ (3) เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ Chi-square test

ตารางที่ 23 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 90 ราย และวิเคราะห์เปรียบเทียบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3) ได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือด คอเลสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ HDL-C, LDL-C, hs-CRP, fibrinogen, AST, ALT, CK และ Scr โดยใช้สถิติ One-way ANOVA ผลการวิเคราะห์ไม่พบความแตกต่างของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างกลุ่มยาทั้ง 3 กลุ่ม ($p > 0.05$; ทุกค่า)

จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่า ระดับน้ำตาลในเลือดมีค่าเฉลี่ย 112.43 มก./ดล. ระดับคอเลสเตอรอลรวมพื้นฐานมีค่าเฉลี่ย 244.70 มก./ดล. ซึ่งระดับคอเลสเตอรอลรวมมีค่าสูงกว่าเกณฑ์ที่ NCEP-ATP III กำหนด คือ มีค่าไม่เกิน 200 มก./ดล. ระดับไตรกลีเซอไรด์มีค่าเฉลี่ย 134.08 มก./ดล. ซึ่งจัดว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ (มีค่าน้อยกว่า 150 มก./ดล.) ระดับ HDL-C มีค่าเฉลี่ย 56.14 ซึ่งจัดอยู่ในช่วงปกติเกือบเท่ากับ 60 ซึ่งจัดเป็นระดับ HDL-C ที่สูงและระดับ HDL-C ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 60 จัดเป็นปัจจัยเสี่ยงเชิงลบต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

สำหรับระดับ LDL-C ซึ่งเป็นเป้าหมายหลักในการรักษา มีค่าเฉลี่ย 181.52 มก./ดล. ซึ่งจัดอยู่ในเกณฑ์สูงตามเกณฑ์ของ NCEP-ATP III โดยระดับ LDL-C พื้นฐานเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ simvastatin เพียงอย่างเดียว มีค่าเท่ากับ 175.50 มก./ดล., ผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมมีค่าเท่ากับ 184.33 มก./ดล. และผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมเท่ากับ 184.73 มก./ดล. และเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Davidson และคณะ[29] พบว่าระดับ LDL-C พื้นฐานเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ simvastatin 10 มิลลิกรัม และ ezetimibe ทั้งขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin สอดคล้องกับระดับ LDL-C เฉลี่ยของการใช้ยา simvastatin ทุกขนาด (10, 20, 40 และ 80 มิลลิกรัม) เพียงอย่างเดียว (pooled dose) ซึ่งมีค่าเท่ากับ 178.5 และระดับ LDL-C เฉลี่ยในผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe ร่วมกับ simvastatin มีค่าเท่ากับ 176.3 มก./ดล. สำหรับค่ามัธยฐานของระดับ hs-CRP มีค่าเท่ากับ 1.9015 ซึ่งถือว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5) หรือจัดอยู่ในระดับความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจปานกลาง (1-3 มก./ล.) และค่าเฉลี่ยของระดับ fibrinogen เท่ากับ 442.0 ซึ่งจัดอยู่ในเกณฑ์สูงตามเกณฑ์ของห้องปฏิบัติการชีวเคมีของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ตารางที่ 23 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย (สัปดาห์ที่ 0)

ข้อมูล	ค่าเฉลี่ย (SD) (ค่าสูงสุด, ค่าต่ำสุด)				F หรือ H test	P value ^a
	(1) S10 (N = 30)	(2) E5 + S10 (N = 30)	(3) E10 + S10 (N = 30)	รวม (N = 90)		
Glu (mg/dL)	105.73 (43.09) (81, 319)	109.63 (51.57) (76, 339)	121.93 (51.12) (74, 271)	112.43 (48.70) (74, 339)	0.902	0.409
Median	94.0	95.0	99.0	95.0	2.407	0.300
TC (mg/dL)	237.17 (32.88) (189,315)	249.20 (41.11) (175, 362)	247.73 (32.22) (189, 298)	244.70 (35.64) (175, 362)	1.018	0.365
TG (mg/dL)	130.37 (63.05) (39, 388)	135.47 (74.73) (57, 337)	136.40 (72.54) (62, 289)	134.08 (69.55) (39, 388)	0.064	0.938
Median	117.5	118.5	106.0	116.0	0.118	0.943
HDL-C (mg/dL)	55.47 (11.07) (31, 81)	56.87 (17.52) (27, 103)	56.10 (14.10) (32, 88)	56.14 (14.32) (27, 103)	0.070	0.932
LDL-C (mg/dL)	175.50 (29.53) (125, 242)	184.33 (38.49) (121, 275)	184.73 (31.06) (114, 243)	181.52 (33.16) (114, 275)	0.739	0.481
hsCRP (mg/L)	2.324 (1.608) (0.450, 6.494)	3.562 (3.810) (0.060, 18.635)	2.4437 (2.059) (0.139, 6.585)	2.777 (2.696) (0.060, 18.635)	1.833	0.166
Median	1.7435	2.6090	1.6070	1.9015	0.652	0.722
Fibrinogen (mg/dL)	429.00 (117.69) (200, 680)	471.33 (168.31) (190, 790)	425.67 (128.43) (260, 680)	442.00 (139.84) (190, 790)	0.994	0.374
AST (IU/L)	22.43 (6.18) (11, 35)	26.50 (10.32) (15, 58)	22.57 (5.92) (14, 40)	23.83 (7.88) (11, 58)	2.673	0.075
ALT (IU/L)	24.30 (12.46) (10, 57)	30.20 (16.70) (8, 84)	24.27 (9.34) (10, 49)	26.26 (13.33) (8, 84)	2.014	0.140
Median	21.0	27.0	23.0	24.0	2.194	0.334
CK (IU/L)	134.90 (76.01) (17, 316)	168.07 (111.11) (54, 450)	132.73 (87.67) (26, 406)	145.23 (93.13) (17, 450)	1.368	0.260
S _{cr} (mg/dL)	0.96 (0.19) (0.60, 1.40)	0.91 (0.23) (0.50, 1.40)	0.95 (0.27) (0.40, 1.40)	1.09 (1.45) (0.40, 1.40)	0.483	0.619

S10 = Simvastatin 10 มิลลิกรัม; E5 = Ezetimibe 5 มิลลิกรัม; E10 = Ezetimibe 10 มิลลิกรัม; SD = standard deviation
 TC = total cholesterol; TG = triglyceride; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; CK = creatinine kinase; SD = standard deviation

^a จำนวนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ (1), (2) และ (3) เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ One-way ANOVA และเปรียบเทียบ Median ของระดับ Glucose, TG, hsCRP และ ALT โดย Kruskal Wallis H test

ตารางที่ 24 จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับไขมัน hsCRP และ fibrinogen ในเลือดตามเกณฑ์ปกติ[13]

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)				χ^2	P value
	(1) S10 (N = 30)	(2) E5 + S10 (N = 30)	(3) E10 + S10 (N = 30)	รวม (N = 90)		
TC (mg/dL)						
< 200	4 (13.3)	4 (13.3)	4 (13.3)	12 (13.3)	0.113	1.000 ^b
≥ 200	26 (86.7)	26 (86.7)	26 (86.7)	78 (86.7)		
TG (mg/dL)						
< 150	22 (73.3)	19 (63.3)	20 (66.7)	61 (67.8)	0.712	0.782 ^a
≥ 150	8 (26.7)	11 (36.7)	10 (33.3)	29 (32.2)		
HDL-C (mg/dL)						
< 40	1 (3.3)	5 (16.7)	3 (10.0)	9 (10.0)	3.191	0.546 ^b
≥ 60	11 (36.7)	11 (36.7)	12 (40.0)	47 (52.2)		
LDL-C (mg/dL)						
- < 100 (optimal)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.1)	8.443	0.357 ^b
- 100-129 (above optimal)	1 (3.3)	3 (10.0)	2 (6.7)	6 (6.7)		
- 130-159 (borderline high)	10 (33.3)	4 (13.3)	4 (13.3)	18 (20.0)		
- 160-189 (high)	11 (36.7)	12 (40.0)	9 (30.0)	32 (35.6)		
- ≥ 190 (very high)	8 (26.7)	11 (36.7)	14 (46.7)	33 (36.7)		
Hs-CRP (mg/L)						
< 5	28 (93.3)	23 (76.7)	26 (86.7)	77 (85.6)	3.417	0.217 ^b
≥ 5	2 (6.7)	7 (23.3)	4 (13.3)	4 (13.3)		
Fibrinogen (mg/dL)						
< 200	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (2.2)	7.425	0.059 ^b
200-400	17 (56.7)	8 (26.7)	14 (46.7)	39 (43.3)		
> 400	13 (43.3)	20 (66.7)	16 (53.3)	49 (54.4)		

S10 = simvastatin 10 มิลลิกรัม; E5 = Ezetimibe 5 มิลลิกรัม; E10 = Ezetimibe 10 มิลลิกรัม; SD = standard deviation

TC = total cholesterol; TG = triglyceride; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; hsCRP = highsensitivity C-reactive protein

^a จำนวนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ (1), (2) และ (3) เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ Chi-square test

^b จำนวนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ (1), (2) และ (3) เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ Fisher's Exact test

จากตารางที่ 24 แสดงถึงจำนวนผู้ป่วยที่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามการจำแนกของค่าปกติของระดับไขมันในเลือดตามเกณฑ์ NCEP-ATP III, ระดับ hsCRP ตามเกณฑ์ของระดับความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และระดับ fibrinogen ตามเกณฑ์ของห้องปฏิบัติการชีวเคมี ร.พ.พระมงกุฎเกล้า และเมื่อวิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square test และ Fisher's exact test เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยตามเกณฑ์จำแนกของระดับคอเลสเตอรอลรวม, ไตรกลีเซอไรด์, HDL-C, LDL-C, hs-CRP และ fibrinogen ผลการวิเคราะห์ไม่พบความแตกต่างในสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเตอรอลรวม, ไตรกลีเซอไรด์, HDL-C, LDL-C, hsCRP และ fibrinogen ในระดับต่างๆตามเกณฑ์ที่กล่าวข้างต้น โดยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับคอเลสเตอรอลรวมอยู่ในเกณฑ์สูง ($TC \geq 200$ มก./ดล.) ระดับ LDL-C อยู่ในเกณฑ์สูง-สูงมาก ในขณะที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ที่ปกติ (<150 มก./ดล.) และ hsCRP ที่ปกติ (< 5 มก./ล.)

2. ประสิทธิภาพของการเปลี่ยนแปลงระดับไขมัน hs-CRP และ fibrinogen ในเลือดยระหว่างผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลสูงที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัม, ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม และ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม

ประสิทธิผลของการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือด, hsCRP และ fibrinogen โดยเฉลี่ยในผู้ป่วยรายเดียวกันก่อนและหลังได้รับยา (1) simvastatin 10 มิลลิกรัม (2) ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม และ (3) ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม จำนวนกลุ่มละ 30 ราย ในระยะเวลา 8 สัปดาห์ที่วิเคราะห์โดยใช้สถิติ paired t-test พบว่ามีผลการวิเคราะห์แยกตามกลุ่มยา ดังแสดงในตารางที่ 25 ดังนี้

(1) ผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัม พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับ TC, LDL-C, TG และ hsCRP มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐาน โดยพบว่า หลังจากได้รับยาครบ 8 สัปดาห์ ระดับ TC เฉลี่ยลดลงจาก 237.17 ± 32.88 มก./ดล. เป็น 177.42 ± 24.80 มก./ดล. ($p < 0.001$) ระดับ LDL เฉลี่ยลดลงจาก 175.50 ± 29.53 มก./ดล. เป็น 117.30 ± 26.70 มก./ดล. ($p < 0.001$) ระดับ TG เฉลี่ยลดลงจาก 130.37 ± 63.05 เป็น 113.19 ± 46.03 มก./ดล. ($p = 0.031$) และระดับ hsCRP เฉลี่ยมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.014$) จาก 2.324 ± 1.608 เป็น 1.791 ± 1.303 มก./ล. สำหรับระดับ HDL-C และ fibrinogen พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) โดยค่าเฉลี่ยของระดับ HDL-C มีการเพิ่มขึ้นจาก 55.47 ± 11.07 มก./ดล. เป็น 56.50 ± 12.51 มก./ดล. ($p =$

0.558) และค่าเฉลี่ยของ fibrinogen มีการเพิ่มขึ้นจาก 429.00 ± 117.69 มก./ดล. เป็น 455.48 ± 127.36 มก./ดล. ($p=0.315$)

(2) ผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับ TC, LDL-C และค่ามัธยฐานของระดับไตรกลีเซอไรด์ และระดับ hsCRP มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐาน โดยพบว่า หลังจากได้รับยาครบ 8 สัปดาห์ ระดับ TC ลดลงจาก 249.20 ± 41.11 มก./ดล. เป็น 147.69 ± 30.76 มก./ดล. ($p < 0.001$) ระดับ LDL-C ลดลงจาก 184.33 ± 38.49 มก./ดล. เป็น 87.77 ± 28.94 มก./ดล. ระดับ TG เฉลี่ยลดลงจาก 135.47 ± 74.73 เป็น 110.06 ± 48.95 มก./ดล. ($p = 0.020$) และระดับ hsCRP เฉลี่ยมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.001$) จาก 3.562 ± 3.810 เป็น 2.257 ± 2.666 มก./ล. สำหรับค่าเฉลี่ยของระดับ HDL-C และ fibrinogen ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) โดยระดับ HDL-C มีการลดลงจาก 56.87 ± 17.52 มก./ดล. เป็น 53.60 ± 15.96 มก./ดล. ($p = 0.199$) และค่าเฉลี่ยของระดับ fibrinogen มีการลดลงจาก 471.33 ± 168.31 มก./ดล. เป็น 453.96 ± 148.28 มก./ดล. ($p = 0.522$)

(3) ผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับ TC, LDL-C, TG และ hsCRP มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐาน หลังจากได้รับยาครบ 8 สัปดาห์ ดังนี้ ระดับคอเลสเตอรอลรวมลดลงจาก 247.73 ± 32.22 มก./ดล. เป็น 156.89 ± 39.40 มก./ดล. ($p < 0.001$) ระดับ LDL-C ลดลงจาก 184.73 ± 31.06 มก./ดล. เป็น 95.07 ± 36.71 มก./ดล. ($p < 0.001$) ระดับ TG เฉลี่ยลดลงจาก 136.40 ± 72.54 เป็น 111.76 ± 47.30 มก./ดล. ($p = 0.030$) และระดับ hsCRP เฉลี่ยมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.011$) จาก 2.575 ± 1.976 เป็น 1.756 ± 1.067 มก./ล. สำหรับค่าเฉลี่ยของระดับ HDL-C และ fibrinogen พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับ HDL-C และ fibrinogen ระหว่างก่อนและหลังได้รับยาไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) โดยระดับ HDL-C มีการลดลงจาก 56.10 ± 14.10 มก./ดล. เป็น 55.24 ± 12.05 มก./ดล. ($p=0.579$) และค่าเฉลี่ยของ fibrinogen มีการลดลงจาก 425.67 ± 128.43 มก./ดล. เป็น 423.62 ± 116.29 มก./ดล. ($p = 0.910$)

ตารางที่ 25 ผลการเปลี่ยนแปลงระดับไขมัน hs-CRP และ fibrinogen ในเลือดโดยเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัม, ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม และ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมเป็นเวลา 8 สัปดาห์ (N = 90)

พารามิเตอร์	ยาที่ใช้รักษา	ค่าเฉลี่ย (SD)		%change from baseline			difference between group	
		สัปดาห์ที่ 0 (N = 90)	สัปดาห์ที่ 8 (N = 90) ^d	% change (SD)	t-value	p value ^a	F หรือ H test	p value ^b
TC (mg/dL)	(1) S10	237.17 (32.88)	177.42 (24.80)	-24.24 (9.36)	12.565	<0.001*	22.416	<0.001 (1) vs (2): <0.001** (1) vs (3): <0.001** (2) vs (3): 0.569
	(2) E5+S10	249.20 (41.11)	147.69 (30.76)	-40.60 (8.11)	14.068	<0.001*		
	(3) E10+S10	247.73 (32.22)	156.89 (39.40)	-37.93 (12.49)	12.608	<0.001*		
TG (mg/dL)	(1) S10	130.37 (63.05)	113.19 (46.03)	-6.43 (30.72)	2.271	0.031*	0.330	0.720
	(2) E5+S10	135.47 (74.73)	110.06 (48.95)	-12.20 (33.11)	2.460	0.020*		
	(3) E10+S10	136.40 (72.54)	111.76 (47.30)	-12.37 (32.82)	2.278	0.030*		
HDL-C (mg/dL)	(1) S10	55.47 (11.07)	56.50 (12.51)	3.38 (19.01)	-0.593	0.558	1.000	0.372
	(2) E5+S10	56.87 (17.52)	53.60 (15.96)	-2.64 (17.54)	1.313	0.199		
	(3) E10+S10	56.10 (14.10)	55.24 (12.05)	1.26 (13.06)	0.561	0.579		
LDL (mg/dL)	(1) S10	175.50 (29.53)	117.30 (26.70)	-32.93 (13.55)	12.112	<0.001*	19.400	<0.001 (1) vs (2): <0.001** (1) vs (3): <0.001** (2) vs (3): 0.586
	(2) E5+S10	184.33 (38.49)	87.77 (28.94)	-53.10 (9.98)	14.334	<0.001*		
	(3) E10+S10	184.73 (31.06)	95.07 (36.71)	-49.67 (16.03)	13.308	<0.001*		

ตารางที่ 25 ผลการเปลี่ยนแปลงระดับไขมัน hs-CRP และ fibrinogen ในเลือดโดยเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัม, ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม และ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมเป็นเวลา 8 สัปดาห์ (N = 90)

พารามิเตอร์	ยาที่ใช้รักษา	ค่าเฉลี่ย (SD)		%change from baseline			difference between group	
		สัปดาห์ที่ 0 (N = 90)	สัปดาห์ที่ 8 (N = 90) ^d	% change (SD)	t-value	p value ^a	F หรือ H test	p value ^b
hs-CRP (mg/L)	(1) S10	2.324 (1.608)	1.791 (1.303)	-20.25 (39.83) ^e	2.617	0.014*	1.982 ^c	0.371
	(2) E5+S10	3.562 (3.810)	2.257 (2.666)	-30.04 (41.31) ^e	3.754	0.001*		
	(3) E10+S10	2.575 (1.976)	1.756 (1.067)	-27.52 (35.33) ^e	2.730	0.011*		
Fibrinogen (mg/dL)	(1) S10	429.00 (117.69)	455.48 (127.36)	- 2.45 (28.30)	-1.023	0.315	0.599	0.552
	(2) E5+S10	471.33 (168.31)	453.96 (148.28)	- 6.52 (21.79)	0.648	0.522		
	(3) E10+S10	425.67 (128.43)	423.62 (116.29)	-7.14 (12.77)	0.114	0.910		

S10 = simvastatin 10 mg; E5+S10 = ezetimibe 5 mg + simvastatin 10 mg; E10+S10 = ezetimibe 10 mg + simvastatin 10 mg; TC = total cholesterol; TG = triglyceride; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein

^a ใช้สถิติ paired t-test เปรียบเทียบ mean \pm SD ของระดับ TC, TG, HDL-C, LDL-C, hs-CRP และ fibrinogen ระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 8

^b ใช้สถิติ One-way ANOVA; multiple comparisons: Tukey's honestly significance difference test เพื่อเปรียบเทียบร้อยละของระดับ TC, TG, LDL-C, HDL-C และ fibrinogen ที่เปลี่ยนแปลงจากระดับพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3)

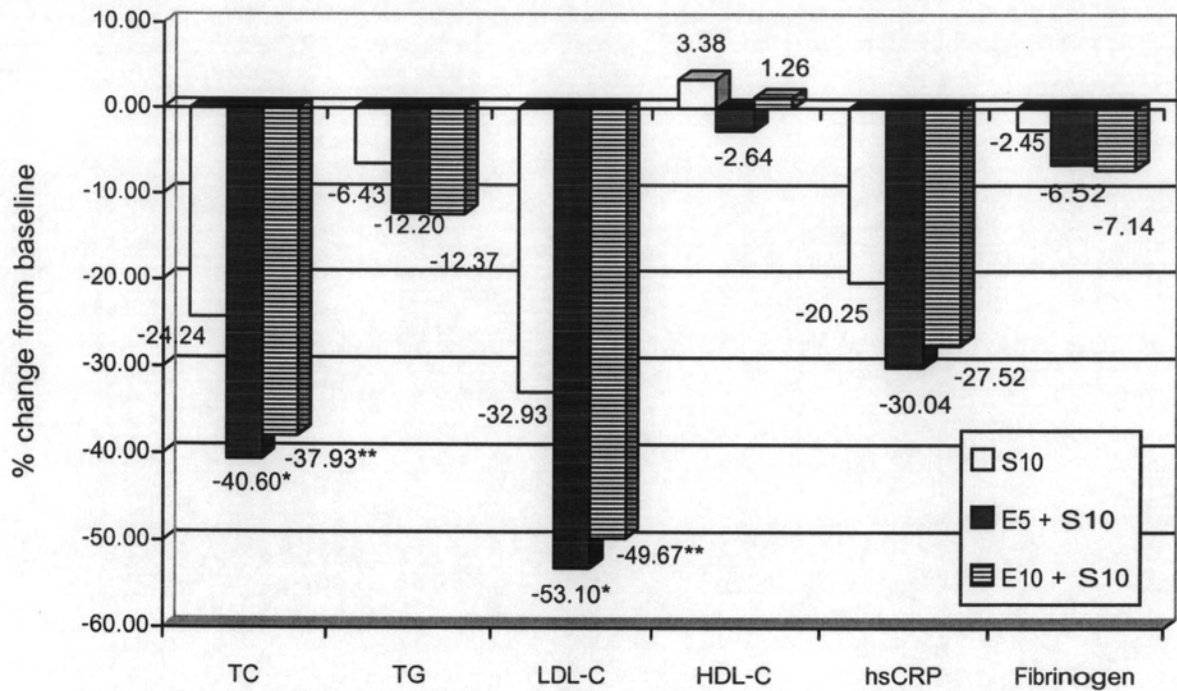
^c ใช้สถิติ Kruskal Wallis H test เพื่อเปรียบเทียบร้อยละของระดับ hsCRP ที่เปลี่ยนแปลงจากระดับพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3)

^d วิเคราะห์โดยวิธี intention to treat analysis แทนค่าข้อมูลที่ขาดหายไปด้วยค่าเฉลี่ย โดยแต่ละกลุ่มมี N = 29

^e median ของกลุ่มที่ (1) = - 25.93, (2) = - 33.26 และ (3) = - 26.02

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha \leq 0.05$

** แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยาแต่ละคู่ ($p < 0.016$), Analysis of variance, multiple comparisons: Tukey's honestly significance difference test



S10 = simvastatin 10 มิลลิกรัม; E5 = ezetimibe 5 มิลลิกรัม; E10 = ezetimibe 10 มิลลิกรัม; TC = total cholesterol; TG = triglyceride; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein

* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัม ($p < 0.016$)

** มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัม ($p < 0.016$)

รูปที่ 7 ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมัน, hsCRP และ fibrinogen ในเลือด ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Simvastatin 10 มิลลิกรัม, Ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ Simvastatin 10 มิลลิกรัม และ Ezetimibe 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ Simvastatin 10 มิลลิกรัม

จากผลการศึกษาข้างต้น สามารถสรุปได้ว่าผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีระดับ TC, LDL-C, TG และ hs-CRP ลดลงหลังจากรับประทานยาเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีระดับ HDL-C และ fibrinogen ในสัปดาห์ที่ 8 ไม่แตกต่างจากก่อนรับประทานยา (สัปดาห์ที่ 0) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าทั้งการใช้ยา simvastatin 10 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียว หรือการใช้ยา ezetimibe ทั้งขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมสามารถลดระดับ TC, LDL-C, TG และ hs-CRP ได้โดยไม่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ fibrinogen หลังจากรับประทานยา 8 สัปดาห์ แต่แตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในด้านประสิทธิผลในการเพิ่มระดับ HDL-C ที่พบว่ายาทั้ง 3 กลุ่มสามารถเพิ่มระดับ HDL-C หลังจากรับประทานยา 8 สัปดาห์ ซึ่งอาจเกิดจากปัจจัยที่ไม่สามารถควบคุมได้ และสามารถวัดได้ อย่างเที่ยงตรง คือ พฤติกรรมการดำเนินชีวิต เช่น การรับประทานอาหาร การออกกำลังกาย ซึ่งในการศึกษานี้ไม่ได้ใช้แบบสอบถามที่เป็นมาตรฐานในการวัด จึงอาจเป็นปัจจัยกวนสำหรับการเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาในการเพิ่มระดับ HDL-C ซึ่งไม่ได้เป็นวัตถุประสงค์หลักของการวิจัย หรือเกิดจากประชากรส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงที่มีระดับไขมัน HDL-C ซึ่งถือว่าเป็นไขมันดีอยู่ในระดับปกติค่อนข้างสูงก่อนการรับประทานยาอยู่แล้ว ดังนั้น ประสิทธิภาพในการเพิ่ม HDL-C ของยาทั้ง 3 กลุ่มจึงทำให้ไม่เห็นความแตกต่างได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สำหรับการเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างยา simvastatin 10 มิลลิกรัม, ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม และ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมในการลดระดับไขมัน hs-CRP และ fibrinogen ในเลือดของผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลสูงในการศึกษานี้ คือ

การวิเคราะห์ร้อยละของระดับไขมัน, hsCRP และ fibrinogen ที่ลดลงจากระดับพื้นฐาน
โดยเฉลี่ยระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มโดยใช้สถิติ One way ANOVA ดังแสดงในรูปที่ 7 และตารางที่ 25 โดยสรุปผลของยาทั้ง 3 กลุ่มต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมัน, hsCRP และ fibrinogen ได้ดังนี้

การเปลี่ยนแปลงระดับคอเลสเตอรอลรวมจากระดับพื้นฐานมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และเมื่อทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของแต่ละกลุ่มเป็นคู่ด้วย multiple comparison ชนิด Tukey's honestly significance difference test พบว่าร้อยละของระดับคอเลสเตอรอลรวมที่ลดลงระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe ทั้งขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม (ร้อยละ 40.60 และ 37.93 ตามลำดับ) มีค่ามากกว่า

กลุ่มที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 24.24) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.016$; ทั้งคู่) ซึ่งไม่พบความแตกต่างกันในด้านร้อยละของระดับคอเลสเตอรอลรวมที่ลดลงระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe 5 และ 10 มิลลิกรัมเมื่อให้ร่วมกับ simvastatin 10 มก. ($p = 0.569$)

สำหรับระดับ LDL-C ให้ผลเช่นเดียวกับระดับคอเลสเตอรอลรวม คือ ร้อยละของระดับ LDL-C ที่ลดลงระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe ทั้งขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม (ร้อยละ 53.10 และ 49.67 ตามลำดับ) มีค่ามากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 32.93) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.016$; ทั้งคู่) โดยไม่พบความแตกต่างกันในด้านร้อยละของระดับ LDL-C ที่ลดลงระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe 5 และ 10 มิลลิกรัมเมื่อให้ร่วมกับ simvastatin 10 มก. ($p = 0.586$) ezetimibe ขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมสามารถลดระดับ LDL-C ได้เพิ่มขึ้นจากการใช้ยา simvastatin 10 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียวถึงร้อยละ 20.17 และ 16.74 ตามลำดับซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า ezetimibe 10 มิลลิกรัมเมื่อให้ร่วมกับยา simvastatin 10 มิลลิกรัมจะมีความสามารถในการลดระดับ LDL-C ได้เพิ่มขึ้นจากการใช้ยา simvastatin 10 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียว ร้อยละ 17.0[29] และใกล้เคียงกับการศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ของ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ในขนาดต่ำสุดเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ในขนาดต่ำสุดเพียงอย่างเดียวร้อยละ 8.90-14.0 [33,35,36] และสามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่าการใช้ยา simvastatin ในขนาดสูงสุด(80 มิลลิกรัม) ที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้เพียงร้อยละ 44[29] ซึ่งค่าที่แตกต่างกันเล็กน้อยอาจเนื่องมาจากความแตกต่างระหว่างข้อมูลพื้นฐานของ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย คือ มีสัดส่วนของเพศหญิง (ร้อยละ 54-58) มากกว่า การศึกษานี้ (ร้อยละ 36.7; ทุกกลุ่ม) และเมื่อพิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยงเชิงบวกด้านประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจในการศึกษาก่อนหน้านี้ก็พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว (ร้อยละ 40-43) ซึ่งจัดว่าเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยในการศึกษานี้ (ร้อยละ 16.7 - 26.7) ทำให้ผลของการลดระดับ LDL-C ในการศึกษานี้มากกว่าการศึกษาที่ผ่านมา ซึ่งประสิทธิผลของการลดระดับ LDL-C ซึ่งเป็นเป้าหมายหลักจากผลของการศึกษาที่เกิดขึ้นในครั้งนี้นี้สามารถสรุปได้ว่า ยา ezetimibe ในขนาด 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัมเมื่อใช้ร่วมกับ simvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัมเท่ากันสามารถลดระดับ LDL-C ได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตามสมมติฐานของการวิจัยนี้ แต่กลับพบว่า ezetimibe ขนาด 5 มิลลิกรัมสามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่า ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัม (ร้อยละ 53.10 vs 49.67) อย่างไรก็ตาม ค่าดังกล่าวเมื่อ

ทดสอบทางสถิติพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยผลการศึกษาดังกล่าวอาจเกิดจากสาเหตุได้หลายประการ ดังนี้

- 1 การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา ezetimibe ในผู้ป่วยคนไทยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง ในขณะที่การศึกษาก่อนหน้าทั้งหมดเป็นการศึกษาในต่างประเทศทั้งสิ้น และผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นชนผิวดำ โดยมีชาวเอเชียเข้าร่วมการวิจัยเพียงร้อยละ 0-2 เท่านั้น เชื่อชาติจึงอาจเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่มีผลต่อระดับยาในเลือด และประสิทธิผลของยาได้
- 2 ความแตกต่างทางด้านพันธุกรรม ปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยที่มีการแปรผันทางพันธุกรรมในรูปแบบยีนของ NPC1L1 ซึ่งเป็นเป้าหมายระดับโมเลกุลของ ezetimibe มีความเกี่ยวข้องกับการตอบสนองในการลดระดับไขมันในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงต่อยา ezetimibe ที่แตกต่างกัน[79] จากการศึกษาของ Simon และคณะ[80] พบว่า Single Nucleotide Polymorphism (SNP) ซึ่งเป็น DNA sequence variation ในสาย DNA แต่ละแบบ แสดงถึงการตอบสนองต่อยา ezetimibe ที่แตกต่างกัน ซึ่งปัจจุบันยังคงต้องมีการวิเคราะห์ความผันแปรทางพันธุกรรมมากขึ้นเพื่อนำไปสู่ความรู้ถึงปัจจัยทางด้านพันธุกรรมที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยา ezetimibe นอกจากนี้ความแตกต่างทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยา ที่เป็นปัจจัยที่ทำให้การตอบสนองของยา ezetimibe ในแต่ละคนไม่เท่ากัน ซึ่งถ้าความผันแปรทางพันธุกรรมเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้แต่ละคนตอบสนองต่อยาได้ไม่เท่ากัน การศึกษานี้จึงไม่อาจควบคุมปัจจัยดังกล่าวได้ จึงอาจมีผลต่อผลของการศึกษา คือ ค่าเฉลี่ยของร้อยละของระดับ LDL-C ที่ลดลงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ezetimibe 5 มิลลิกรัม มีค่ามากกว่า ezetimibe 10 มิลลิกรัม
- 3 จากการศึกษาที่ ezetimibe 5 มก. ลดระดับ LDL-C ได้มากกว่า ezetimibe 10 มก. ได้ อาจเนื่องมาจาก ezetimibe 5 มก. ที่ผู้ป่วยได้รับเป็นยาที่ผู้ป่วยแบ่งครึ่งเม็ด ซึ่งคุณลักษณะของรูปแบบยาเตรียม เป็นยาเม็ดที่เคลือบด้วยฟิล์ม ซึ่งการละลายของยา ในส่วนของฟิล์มที่ใช้เคลือบเม็ดยา ซึ่งเป็นตัวขวางกั้นระหว่างตัวยาสาคัญภายในเม็ดยากับของไหลในทางเดินอาหารต้องมีการสลายตัวออกมาก่อนจึงจะมีการละลายของตัวยาสาคัญออกมาได้ ทำให้ยา ezetimibe 5 มก. มีอัตราเร็วของการละลายของตัวยาสาคัญได้เร็วกว่า ซึ่งเป็นผลให้อัตราเร็วในการดูดซึม และการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของตัวยาสาคัญ ezetimibe 5 มก. ได้ดีกว่า ezetimibe 10 มก. ตามไป ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีมีการเปิดเผยข้อมูลของค่าการละลายของตัวยาสาคัญ ezetimibe และยังไม่มีการเอื้อประโยชน์ในร่างกายเปรียบเทียบกันระหว่าง ezetimibe ขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัม ที่

สามารถสรุปได้ว่าตัวยามีการดูดซึมที่ถูกจำกัดโดยอัตราเร็วของการละลาย (rate limiting step) ดังนั้น ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมด้านนี้เพื่อยืนยันถึงสมมติฐานดังกล่าวนี้ได้

- 4 เนื่องจากการศึกษาเป็นการศึกษาแบบ open-label จึงเป็นผลให้อาจเกิด Hawthorne effect ได้ คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe 5 มิลลิกรัมทราบว่าจะตนเองถูกคัดเลือกเป็นกลุ่มตัวอย่างในการวิจัยจึงอาจมีพฤติกรรมการดำเนินชีวิตที่ดีกว่าเพื่อเป็นการปรับตัวให้ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe 10 มิลลิกรัม ประกอบกับการศึกษานี้ไม่มีเครื่องมือที่สามารถวัดพฤติกรรมการดำเนินชีวิตที่แม่นยำ จึงอาจทำให้ผลของค่าเฉลี่ยของร้อยละการลดลงของระดับไขมัน LDL-C ของกลุ่ม Ezetimibe 5 มิลลิกรัม มากกว่า Ezetimibe 10 มิลลิกรัมได้
- 5 ยา ezetimibe ถูก metabolism โดยการผ่านกระบวนการ enterohepatic recirculation ดังนั้น การดูดซึมของยาจึงขึ้นอยู่กับ 2 ปัจจัยหลัก ได้แก่ (1) จุลินทรีย์ในลำไส้ที่ทำการแตก glucocuronide ที่ conjugate กับตัวยา ezetimibe ซึ่งอาจมีค่าแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละคนอันมีสาเหตุจากภาวะโรค หรือยาที่ผู้ป่วยได้รับที่ส่งผลต่อปริมาณจุลินทรีย์ในลำไส้ และ (2) transporter ที่ตำแหน่ง enterocyte ของลำไส้ ซึ่งค่าการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาที่ถูกดูดซึมโดยอาศัย transporter ปกติจะลดลงเมื่อให้ขนาดยาเพิ่มขึ้น เพราะเมื่อเพิ่มขนาดยา ezetimibe จนความเข้มข้นของสารตั้งต้น ซึ่งก็คือ ยา ezetimibe ถึงจุดหนึ่งที่ทำให้ transporter อิ่มตัวแล้ว ปริมาณยาที่ถูกดูดซึมจะมีค่าคงที่ ขณะที่ ปริมาณยาที่ให้เพิ่มมากขึ้น จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมของเปอร์เซ็นต์การดูดซึมของยา ezetimibe ที่ขนาดยาต่างๆ ซึ่งในการศึกษานี้อาจคาดได้ว่า ezetimibe ในขนาด 5 มิลลิกรัม เป็นขนาดยาต่ำสุดที่ทำให้ transporter อิ่มตัว เนื่องจาก ไม่พบความแตกต่างกันในด้านประสิทธิผลของยาระหว่าง ezetimibe 5 และ 10 มิลลิกรัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นเมื่อเพิ่มขนาดยาไปมากกว่านี้ จึงไม่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยาที่เพิ่มขึ้น
- 6 ความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยอาจเกิดขึ้นได้ในลักษณะของการใช้ยามากกว่า หรือ น้อยกว่าที่แพทย์สั่งในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้ เช่น กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe 1/2 เม็ด อาจ ลืมแบ่งเม็ดยา ทำให้รับประทานไป 1 เม็ด ซึ่งอาจเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ezetimibe 5 มิลลิกรัมลดระดับ LDL-C เฉลี่ยได้มากกว่า ezetimibe 10 มิลลิกรัม

จากการศึกษาถึงประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ezetimibe ขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมในการศึกษานี้ให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า คือ การศึกษาของ Kosoglou และคณะ ปี 2004[28] ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe ขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมร่วมกับ lovastatin 20 มิลลิกรัม สามารถลดระดับ LDL-C เฉลี่ยใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 50.23 และ 51.68 ตามลำดับ โดยพบว่า ร้อยละของระดับ LDL-C ที่ลดลงจากระดับ LDL-C พื้นฐานในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ezetimibe ขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมในการศึกษานี้ (ร้อยละ 53.10 และ 49.67 ตามลำดับ)

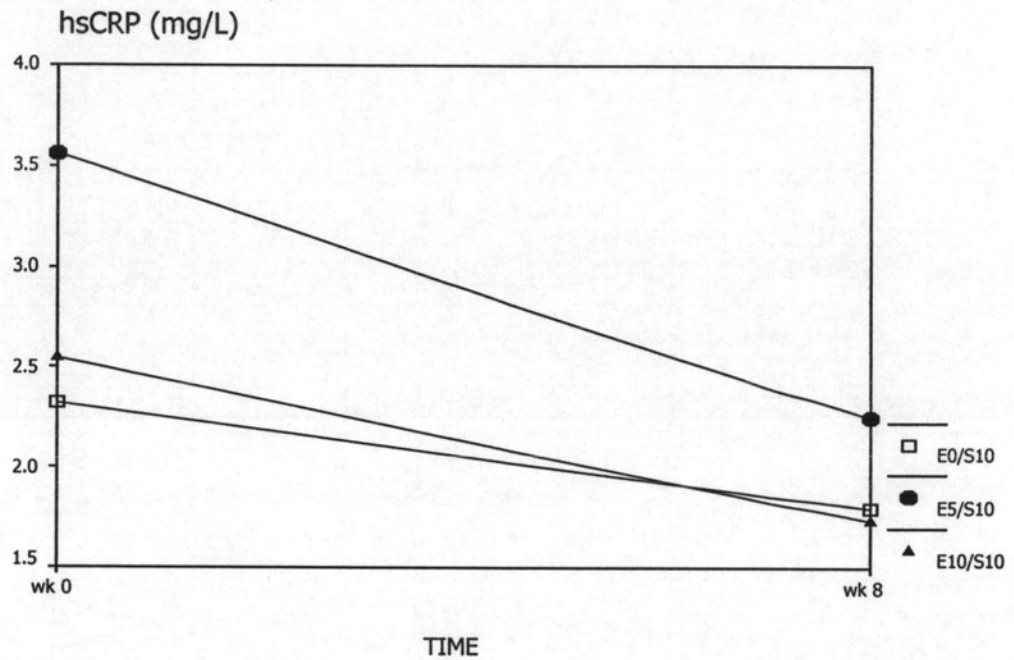
ประสิทธิผลในการลดระดับไตรกลีเซอไรด์ในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มยาที่ผู้ป่วยได้รับทั้ง 3 กลุ่ม ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาของ Davidson และคณะ[29] ที่ศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยา ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin ในขนาดต่างๆ (10-80 มิลลิกรัม) โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมสามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ simvastatin 10 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe ร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมสามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ร้อยละ 26 ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 14) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.01$) ในขณะที่การศึกษานี้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของร้อยละของระดับไตรกลีเซอไรด์ที่ลดลงระหว่างกลุ่มยาทั้ง 3 กลุ่ม ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้มีระดับไตรกลีเซอไรด์พื้นฐานอยู่ในเกณฑ์ปกติ (<150 มก./ดล) โดยมีค่าเฉลี่ย เท่ากับ 134.08 มก./ดล. และค่ามัธยฐาน เท่ากับ 116.0 มก./ดล. ซึ่งแตกต่างจากระดับไตรกลีเซอไรด์ของ Davidson และคณะ[29] คือ มีระดับไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ย 168.7 และ 178.8 มก./ดล. ซึ่งอยู่ในเกณฑ์สูง (≥ 150 มก./ดล.) รวมทั้งพฤติกรรมการรับประทานอาหาร และการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ ของผู้ป่วยที่แตกต่างกันอาจส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับไตรกลีเซอไรด์ได้

สำหรับระดับ HDL-C ในผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3) พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ HDL-C จากระดับไขมันพื้นฐานเพียงเล็กน้อย (ร้อยละ 3.38, -2.64 และ 1.26 ตามลำดับ) ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่า simvastatin 10 มิลลิกรัม และ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมสามารถเพิ่มระดับ HDL-C ได้ร้อยละ 8 และ 9 ตามลำดับ[29] อาจเนื่องมาจากระดับ HDL-C พื้นฐานในการศึกษานี้ค่อนข้างสูงอยู่แล้ว (56.14 มก./ดล.) จึงไม่เห็นการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เนื่องจากร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับ hsCRP มีการแจกแจงแบบไม่ปกติ จึงวิเคราะห์เปรียบเทียบค่ามัธยฐานของร้อยละของระดับ hsCRP ที่ลดลงโดยใช้สถิติ nonparametric วิธี Kruskal wallis H test ผลการวิเคราะห์ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยาทั้ง 3 กลุ่ม จากการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยของร้อยละ hsCRP ที่ลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัม (ร้อยละ 20.25), ผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม (ร้อยละ 30.04) และผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม (ร้อยละ 27.52) มีค่าค่อนข้างสูงกว่าการศึกษาของ Sager และคณะ[45] ซึ่งพบว่า simvastatin 10 มิลลิกรัม และ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมมีประสิทธิภาพในการลดร้อยละของระดับ hsCRP จากพื้นฐานได้ร้อยละ 4.4 และ 26.3 ตามลำดับ โดยประสิทธิภาพในการลด hsCRP ของ simvastatin 10 มิลลิกรัมนี้กลับพบว่าใกล้เคียงกับประสิทธิภาพของ simvastatin 40 มิลลิกรัม และ simvastatin 80 มิลลิกรัม ในการลดระดับ hsCRP (ร้อยละ 26.9 และ 20 ตามลำดับ) ซึ่งผลที่เกิดขึ้นอาจเนื่องมาจากการศึกษานี้มีผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจระดับต่ำ ประกอบกับมีจำนวนตัวอย่างน้อยกว่าการศึกษาของ Sager และคณะที่มีการศึกษาแบบ multicenter ที่มีเชื้อชาติของตัวอย่างเป็นชนผิวขาว (ร้อยละ 93 ของจำนวนตัวอย่างทั้งหมด) และขนาดตัวอย่างมาก (N=1,089)

เมื่อทำการวิเคราะห์ด้วย Repeated measure one-way ANOVA ดังแสดงในตารางที่ 26 และรูปที่ 8 ผลการวิเคราะห์ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยา และระยะเวลา 8 สัปดาห์ต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ hsCRP ซึ่งมีค่า $F_{(2, 87)} = 1.808$ ที่ $p = 0.170$ และพบว่ากลุ่มยาที่ผู้ป่วยได้รับไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ hsCRP ซึ่งมีค่า $F_{(2, 87)} = 112.472$ ที่ $p = 0.246$ โดยให้ผลเช่นเดียวกับผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบร้อยละของระดับ hsCRP ที่เปลี่ยนแปลงระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มโดยใช้สถิติ Kruskal Wallis-H test (ตารางที่ 25) และพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับ hsCRP ที่ต่างเวลากัน (สัปดาห์ที่ 0 และ 8) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญด้วยค่า $F_{(1, 87)} = 27.958$ ($p < 0.001$) โดยให้ผลเช่นเดียวกับผลการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงระดับ hsCRP ก่อนและหลังได้รับยา โดยใช้สถิติ paired t-test (ตารางที่ 25) ซึ่งสามารถสรุปได้ว่า รูปแบบยาทั้ง 3 กลุ่มสามารถลดระดับ hsCRP ได้หลังจากได้รับยาครบ 8 สัปดาห์เมื่อเทียบกับระดับ hsCRP พื้นฐาน โดยไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มยาทั้ง 3 กลุ่ม

อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้อาจใช้เป็นข้อมูลของการศึกษาด้านประสิทธิผลของการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับ simvastatin ต่อระดับ hsCRP เพื่อกำหนดขนาดตัวอย่างของการศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับ simvastatin ต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ hsCRP ในอนาคตได้



รูปที่ 8 การเปลี่ยนแปลงระดับ hsCRP ในช่วงสัปดาห์ที่ 0 และ 8 ระหว่างกลุ่มยา

ตารางที่ 26 การเปลี่ยนแปลงระดับ hsCRP (มก./ล.)

	Type III of SS	df	MS	F	p value
ระหว่างสมาชิก (Between Subjects)					
กลุ่มยา (Group)	25.788	2	12.894	112.472	0.246
สมาชิก (Residual between)	787.365	87	9.050	1.425	
ภายในสมาชิก (Within Subjects)					
เวลา (Time)	35.365	1	35.365	27.958	<0.001*
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและเวลา (Group x Time interaction)	4.574	2	2.287	1.808	0.170
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างเวลาและสมาชิก (Residual within)	110.049	87	1.265		

* ระดับนัยสำคัญ < 0.05, Repeated Measure Analysis of variance

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาถึงประสิทธิผลของการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับ simvastatin ต่อระดับ fibrinogen ผลการวิเคราะห์ พบว่า หลังจากผู้ป่วยรับประทานยาครบ 8 สัปดาห์ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงระดับ fibrinogen ระหว่างก่อนและหลังได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทั้ง 3 กลุ่ม นอกจากนั้นเมื่อวิเคราะห์หรือรายละเอียดการเปลี่ยนแปลงระดับ fibrinogen โดยใช้ One-way ANOVA เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ก็ไม่พบความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ซึ่งข้อมูลดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่ายา simvastatin ไม่มีผลต่อระดับ fibrinogen [48,49] และอาจสรุปได้ว่า ezetimibe ทั้งขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมไม่มีผลต่อระดับ fibrinogen เช่นเดียวกัน เนื่องจากไม่พบความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin กับผู้ป่วยที่ได้รับ simvastatin เพียงอย่างเดียว

ประสิทธิผลของยา ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมต่อร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือด ได้แก่ คอเลสเตอรอลรวม และ LDL-C พบว่าไม่มีความแตกต่างกับการใช้ยา ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม โดยทั้ง 2 กลุ่มสามารถลดระดับคอเลสเตอรอลรวม และระดับ LDL-C ได้มากกว่าการใช้ simvastatin 10 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียว โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe 5 มิลลิกรัม จะต้องแบ่งครึ่งเม็ดยา ezetimibe ในรูปแบบ 10 มิลลิกรัมโดยใช้เครื่องแบ่งเม็ดยา ซึ่งป้องกันการสูญเสียตัวยาสำคัญในการแบ่งครึ่งเม็ดยาได้ ถึงแม้ว่าการศึกษาในต่างประเทศที่ทำการเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการให้ ezetimibe 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม จะพบว่าประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ใกล้เคียง

เคียงกัน แต่ในการศึกษานี้กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe ขนาด 5 มิลลิกรัมอาจจะได้รับการบริหารยา ezetimibe ในรูปแบบเม็ดยาที่มีขนาดยา ezetimibe 5 มิลลิกรัม ทำให้ผู้ป่วยไม่ต้องแบ่งเม็ดยา ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัมซึ่งเป็นรูปแบบเดียวที่มีจำหน่ายในปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยต้องการนำผลการศึกษาที่ได้นำไปใช้ในทางปฏิบัติได้จริง เพราะในทางปฏิบัติพบว่า ผู้ป่วยจำนวนมากที่เป็นโรคเรื้อรังมักได้รับยาที่ต้องหักแบ่ง เช่น ยาลดความดันโลหิตสูง ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดอยู่แล้ว ซึ่งผู้วิจัยได้ใช้อุปกรณ์ในการวิจัย คือ เครื่องแบ่งเม็ดยาเพื่อให้ผู้ป่วยแบ่งครึ่งเม็ดยาได้สะดวก โดยเม็ดยาไม่แตกหักจนสูญเสียตัวยาลำคัญไปด้วยเพื่อช่วยในการบริหารยาของผู้ป่วย โดยการศึกษานี้บริหารยาทั้ง ezetimibe และ simvastatin ในเวลาเดียวกัน (20.00 น.)

3. ผลการศึกษาเปรียบเทียบร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ถึงเกณฑ์เป้าหมายของผู้ป่วยแต่ละราย ตามแนวทางของ NCEP-ATP III ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัม, ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม และ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม

การเปรียบเทียบอัตราการบรรลุเป้าหมายของระดับ LDL-C ของผู้ป่วยแต่ละรายตามแนวทางของ NCEP-ATP III โดยรวม และแยกตามระดับความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัม, ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม และ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square test ผลการศึกษาแสดงในตารางที่ 27 และรูปที่ 9

สำหรับอัตราการบรรลุเป้าหมายของระดับ LDL-C ของผู้ป่วยแต่ละรายตามแนวทางของ NCEP-ATP III โดยรวม พบว่ามีความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ($p < 0.001$) โดยจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 93.3 และ 90.0 ตามลำดับ, $p = 1.000$) และมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับ simvastatin 10 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 56.7) ($p = 0.001$ และ 0.004 ตามลำดับ)

เมื่อจำแนกตามระดับความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงและความเสี่ยงปานกลางมีจำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนดแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม โดยไม่พบความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มยาที่ได้รับทั้ง 3 กลุ่มในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจต่ำ โดยสามารถสรุปผลการศึกษา ดังนี้

ผู้ป่วยในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง มีจำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATPIII กำหนดแตกต่างกันระหว่างกลุ่มยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.043$) โดยกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม มีจำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนด (ร้อยละ 90.0) ใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม (ร้อยละ 86.7) และมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 50.0) ซึ่งผลดังกล่าว สอดคล้องกับการศึกษาของ Feldman และคณะ[30] ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่ได้รับ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม เป็นระยะเวลา 5 สัปดาห์ และ 23 สัปดาห์ สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III กำหนดร้อยละ 75 และ 78 ตามลำดับ ในขณะที่มีจำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายในการศึกษานี้มากกว่าการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ rosuvastatin ในผู้ป่วยคนไทยของชูดิพร และสุวิมลที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่ได้รับยา rosuvastatin 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง หรือ 10 มิลลิกรัมวันเว้นวัน หรือ 5 มิลลิกรัมวันละครั้ง มีผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATPIII ร้อยละ 45.0-66.7[77,78]

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลาง พบความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ($p = 0.009$) โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนด (ร้อยละ 92.3) ใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม (ร้อยละ 100.0) และมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 45.5)

สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ พบว่าอัตราการบรรลุเป้าหมายของระดับ LDL-C ตามที่ NCEP-ATP III กำหนดระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 1.000$) โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัม (ร้อยละ 85.7), ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม (ร้อยละ 100.0) และ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม (ร้อยละ 88.9) สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III

จากการศึกษานี้ อัตราการบรรลุเป้าหมายของระดับ LDL-C ตามที่ NCEP-ATP III กำหนดโดยรวมของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ simvastatin 10 มิลลิกรัม, ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ

simvastatin 10 มิลลิกรัม และผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม เมื่อเปรียบเทียบกับจากการศึกษาของ Davidson และคณะ ที่พบว่า อัตราการบรรลุเป้าหมายของระดับ LDL-C ตามที่ NCEP-ATP III กำหนดของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ simvastatin ขนาด 10, 20, 40 และ 80 มิลลิกรัม (pooled dose) มีค่าเท่ากับร้อยละ 64 และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin ทุกขนาดยาดังกล่าว (pooled dose) สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายร้อยละ 77 ซึ่งเห็นได้ว่าอัตราการบรรลุเป้าหมายของระดับ LDL-C จากการศึกษานี้ค่อนข้างมากกว่าการศึกษาของ Davidson และคณะ[29] อาจเนื่องมาจากความสามารถในการลดระดับ LDL-C ของยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ในคนไทยมากกว่าในการศึกษาของต่างประเทศที่ผ่านมา ดังเช่นการศึกษาของซุติพร และสุวิมล[77,78] ที่พบว่ายา rosuvastatin 10 มิลลิกรัมเมื่อให้รับประทานวันเว้นวัน หรือแบ่งครึ่งเม็ด มีประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ได้เท่ากับ rosuvastatin 10 มิลลิกรัมรับประทานวันละครั้ง

ตารางที่ 27 จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของผู้ป่วยแต่ละรายตามแนวทางของ NCEP-ATP III หลังจากรับประทานยาครบ 8 สัปดาห์

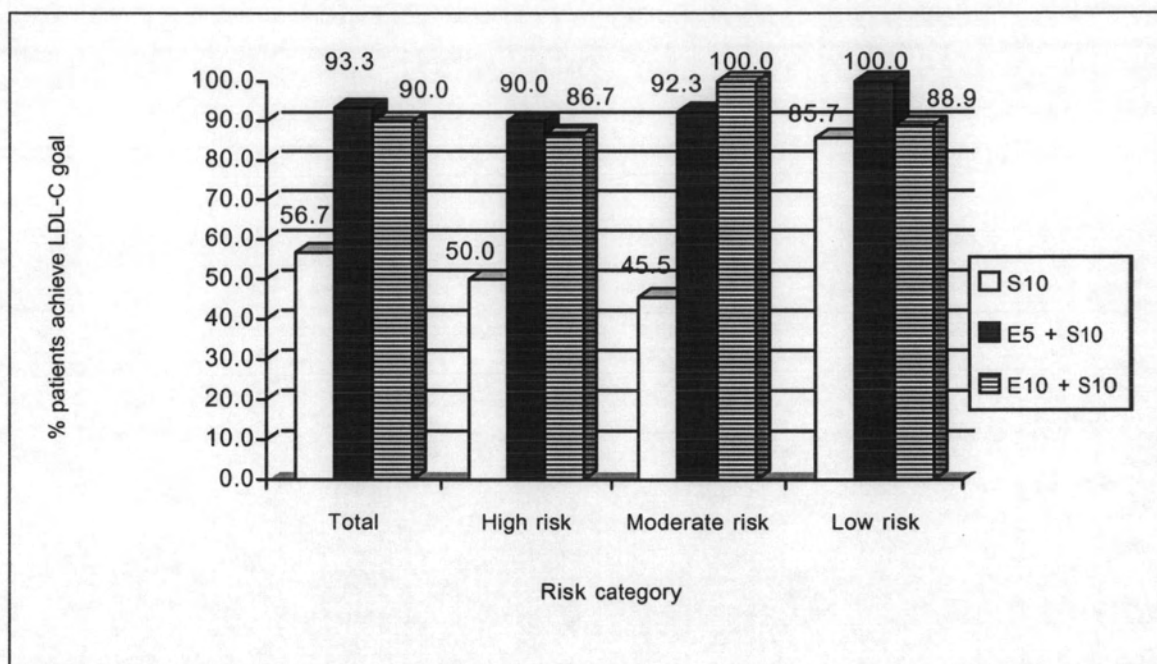
ความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ	จำนวนผู้ป่วยที่ลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์(ร้อยละ) #				χ^2	p value ^a
	(1) S10 (N = 30)	(2) E5 + S10 (N = 30)	(3) E10 + S10 (N = 30)	รวม (N = 90)		
High risk: CHD or CHD risk equivalent (N = 37)	6 (50.0)	9 (90.0)	13 (86.7)	28 (75.7)	6.397	0.043*
	6 (50.0)	1 (10.0)	2 (33.3)	9 (24.3)		
Moderate risk: ≥ 2 risk factors (N = 30)	5 (45.5)	12 (92.3)	6 (100.0)	23 (76.7)	9.594	0.009*
	6 (54.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	7 (23.3)		
Low risk: 0-1 risk factor (N = 23)	6 (85.7)	7 (100.0)	8 (88.9)	21 (91.3)	1.008	1.000
	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (8.7)		
ผู้ป่วยทั้งหมด (N=90)	17 (56.7)	28 (93.3)	27 (90.0)	72 (80.0)	15.417	<0.001*
	13 (43.3)	2 (6.7)	3 (10.0)	18 (20.0)	10.756	(1)vs(2): 0.001*
					8.523	(1) vs(3): 0.004*
					0.218	(2)vs(3): 1.000

S10 = simvastatin 10 มิลลิกรัม; E5 = ezetimibe 5 มิลลิกรัม; E10 = ezetimibe 10 มิลลิกรัม

^a จำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3) เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ chi-square test และ Fisher's Exact test

intention to treat analysis โดยแต่ละกลุ่มมี N = 29

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มยา ($p < 0.05$)



รูปที่ 9 จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนด

จากการศึกษานี้ อาจสรุปได้ว่า ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง และความเสี่ยงปานกลางของกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe ทั้งขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมมีโอกาสที่จะลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียว ในขณะที่ ไม่พบความแตกต่างด้านอัตราการบรรลุระดับ LDL-C ตามเกณฑ์เป้าหมายของผู้ป่วยในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจต่ำระหว่างกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม

จากการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่าประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C จากการใช้ยา ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม เทียบเท่ากับการใช้ simvastatin ขนาดสูงสุด (80 มิลลิกรัม) เพียงอย่างเดียว และจากการศึกษานี้พบว่าประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ของ ezetimibe 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมไม่มีความแตกต่างกัน ดังนั้น ข้อดีของการใช้ ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูง และปานกลาง คือ มีโอกาสสูงในการลดระดับ LDL-C ให้ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III เทียบเท่ากับการใช้ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมโดยมีความเสี่ยงในการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้น้อยกว่าการใช้ simvastatin 80 มิลลิกรัมในประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ที่เท่ากัน

อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับอัตราการบรรลุระดับ LDL-C ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III โดยเฉพาะ เพื่อยืนยันผลการศึกษานี้ และนำไปขยายผลใช้ในทางปฏิบัติได้ โดยการศึกษาี้ไม่ได้ทำการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มยาเป็นคู่ เนื่องจากระดับ LDL-C พื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยที่จำแนกตามความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจไม่เท่ากันในแต่ละกลุ่ม

4. ผลการศึกษาเปรียบเทียบราคาภายใน 8 สัปดาห์ต่อร้อยละของ LDL-C ที่ลดลง ระหว่างกลุ่มที่รับประทาน ezetimibe ขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม

จากข้อมูลเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับ simvastatin พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe 5 มิลลิกรัม (แบ่งครึ่งเม็ดยาขนาด 10 มิลลิกรัม) ร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมสามารถลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 53.10 และกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมสามารถลดระดับ LDL-C ได้ใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 49.67 โดยราคายา ezetimibe (ezetrol[®]) ขนาด 10 มิลลิกรัมที่จำหน่ายที่ร.พ.พระมงกุฎเกล้า ราคาเม็ดละ 72 บาท และ simvastatin (Zimmex[®]) ราคาเม็ดละ 5 บาท

กลุ่มที่ได้รับ ezetimibe ขนาด 5 มิลลิกรัม (1/2 เม็ด) ร่วมกับ simvastatin (Zimmex[®]) 1 เม็ด
 ราคาภายใน 8 สัปดาห์ที่ระดับ LDL-C ลดลง 1 หน่วยในระยะเวลา 8 สัปดาห์ = $(72 \times 28) + (5 \times 56)$
 ร้อยละของระดับ LDL-C ที่ลดลง
 = $\frac{2,296}{53.10}$
 = 43.24 บาท

กลุ่มที่ได้รับ ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัม (1 เม็ด) ร่วมกับ simvastatin (Zimmex[®]) 1 เม็ด
 ราคาภายใน 8 สัปดาห์ที่ระดับ LDL-C ลดลง 1 หน่วยในระยะเวลา 8 สัปดาห์ = $(72 \times 56) + (5 \times 56)$
 ร้อยละของระดับ LDL-C ที่ลดลง
 = $\frac{4,312}{49.67}$
 = 86.81 บาท

ราคาที่ทำให้ระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 1 ภายในระยะเวลา 8 สัปดาห์ของกลุ่มผู้ป่วยที่ (2) (43.24 บาท) น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ (3) (86.81 บาท) แสดงว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม จะเสียค่าใช้จ่ายน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วย

ที่ได้รับยา ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม 43.57 บาท หรือประมาณ 2 เท่าในประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ที่เท่ากัน

สำหรับผู้ป่วยที่ต้องการลดระดับ LDL-C ลงร้อยละ 40-50 ถ้าผู้ป่วยได้รับยา ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมในการรักษาโรคไขมันในเลือดสูงต้องเสียค่าใช้จ่ายค่ายาเป็นจำนวนเงิน 1,729.60 – 2,162 บาทต่อการรักษาเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม ต้องเสียค่าใช้จ่ายค่ายาเป็นจำนวนเงิน 3,472.40 – 4,340.50 บาท ซึ่งเมื่อเทียบกับการศึกษาของชุดิพรที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบรายรายใน 1 เดือนต่อร้อยละของระดับ LDL-C ที่ลดลงของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา rosuvastatin 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง เทียบกับวันเว้นวันในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลสูง พบว่า ความสามารถในการลดระดับ LDL-C ของการให้ยา rosuvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง สามารถลดระดับ LDL-C ที่ใกล้เคียงกัน โดยต้องเสียค่าใช้จ่ายในด้านรายรายใน 1 เดือนต่อร้อยละของระดับ LDL-C ที่ลดลง (28.62 บาท) มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม (21.62 บาท)

ปัจจุบัน NCEP-ATP III ได้มีข้อเสนอแนะสำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงควรลดระดับ LDL-C ให้น้อยกว่า 70 มก./ดล. ดังนั้นผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C เริ่มต้นสูงมาก การลดระดับ LDL-C ให้น้อยกว่า 70 มก.ดล.จึงเป็นการลำบากสำหรับผู้ป่วยและแพทย์ในการลดระดับ LDL-C ให้ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายด้วยยาลดไขมันในเลือดในปัจจุบัน จากการศึกษาของชุดิพร พบว่าประสิทธิผลของยา rosuvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง และวันเว้นวันสามารถลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 48.22 และ 38.83 ตามลำดับ และการศึกษาของสุวิมล ให้ผลสอดคล้องกัน คือ ประสิทธิภาพของยา rosuvastatin 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง สามารถลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 40.77 และ 36.98 ตามลำดับ จึงเห็นได้ว่าการให้ยา ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม (ร้อยละ 53.37) สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา rosuvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง หรือ rosuvastatin 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง ประกอบกับรายรายใน 1 เดือนต่อร้อยละของระดับ LDL-C ที่ลดลงของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา rosuvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ดังนั้น การให้ยา ezetimibe ขนาด 5 มิลลิกรัม วันละครั้งร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่มีประสิทธิผล และความปลอดภัยในการลดระดับ LDL-C สูง และลดภาระด้านค่าใช้จ่ายค่ายาของผู้ป่วยภาวะไขมันในเลือดสูงได้อย่างดี

5. ผลการศึกษาด้านความปลอดภัย

จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 90 ราย มีผู้ป่วยทั้งหมด 87 รายที่เข้าร่วมวิจัยจนสิ้นสุดการวิจัย (สัปดาห์ที่ 8) และมีผู้ป่วยที่ออกจากการวิจัยเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จำนวน 2 ราย โดย 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียว เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ คือ ปวดศีรษะหลังจากร่วมการวิจัย 4 วัน และอีก 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe ขนาด 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ คือ ท้องเสีย 2 วันแรกของการได้รับยา และเมื่อประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทั้งหมดที่เกิดขึ้น โดยใช้แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's Algorithm) ผลการประเมินทั้งหมดอยู่ในระดับเป็นไปได้ (possible)

ตารางที่ 28 จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ระยะเวลา 8 สัปดาห์ (N = 87)

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)*				χ^2	P value ^a
	(1) S10 (N = 29)	(2) E5 + S10 (N = 29)	(3) E10 + S10 (N = 29)	รวม (N = 87)		
CK > 10 เท่าของ ULN	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1.840	1.000
เวียนศีรษะ	2 (6.9)	0 (0.0)	1 (3.4)	3 (3.3)	1.888	0.770
ท้องเสีย	0 (0.0)	2 (6.9)	1 (3.4)	3 (3.3)	1.888	0.770
ปวดกล้ามเนื้อ	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	2 (2.2)	1.265	1.000
รวม	4 (13.8)	2 (6.9)	3 (10.3)	9 (10.3)	0.329	1.000

S10 = simvastatin 10 มิลลิกรัม; E5 = ezetimibe 5 มิลลิกรัม; E10 = ezetimibe 10 มิลลิกรัม; CK = creatinine kinase; ULN = upper limit of normal

^a เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3) ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยใช้สถิติ Chi-square test และ Fisher's Exact test

* ผู้ป่วย 1 ราย อาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มากกว่า 1 อย่าง

จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา simvastatin 10 มิลลิกรัม, ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม และ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมในช่วงระยะเวลา 8 สัปดาห์หลังจากรับประทานยา ดังแสดงในตารางที่ 28 อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาโดยรวมพบร้อยละ 10.3 โดยพบอาการไม่พึง

ประสงค้จากการใช้ยา ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม เท่ากับ ร้อยละ 6.9 และ กลุ่มที่ได้รับ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม ร้อยละ 10.3 ซึ่งน้อยกว่าการใช้ simvastatin 10 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 13.8)

อาการไม่พึงประสงค์ที่ได้จากการซักถามผู้ป่วยในช่วงระยะเวลาการศึกษาในการศึกษานี้ คือ อาการเวียนศีรษะ ท้องเสีย และปวดกล้ามเนื้อ โดยพบผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 3.3) มีอาการเวียนศีรษะในช่วงสัปดาห์แรกของการรับประทานยา โดยพบในกลุ่มที่ได้รับ simvastatin 10 มิลลิกรัม 2 ราย และกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม 1 ราย ผลการประเมินโดยใช้แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's Algorithm) ทั้งหมดอยู่ในระดับเป็นไปได้ (possible) ซึ่งผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มที่ได้รับ simvastatin 10 มิลลิกรัม หยุดยา 1 วัน สำหรับอาการท้องเสีย พบเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin โดยพบผู้ป่วย 2 รายในกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe 5 มิลลิกรัม และ 1 รายในกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe 10 มิลลิกรัมเมื่อให้ร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม 1 รายมีอาการท้องเสียแบบไม่รุนแรงในช่วงสัปดาห์แรกของการรับประทานยาเท่านั้น โดยผู้ป่วยยินดีที่จะรับประทานยาต่อไป ในขณะที่ผู้ป่วยอีก 1 รายหยุดรับประทานยา 2 วัน และไม่มีอาการท้องเสียเมื่อรับประทานยาในวันถัดไป ซึ่งผลการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดย Naranjo's algorithm อยู่ในระดับไม่น่าจะใช่ (Doubful) สำหรับผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัมมีอาการท้องเสียแบบไม่รุนแรงในช่วงสัปดาห์แรกของการรับประทานยาเท่านั้น และผู้ป่วยไม่มีความประสงค์ที่จะหยุดรับประทานยาจากอาการท้องเสียที่เกิดขึ้น สำหรับอาการปวดกล้ามเนื้อพบผู้ป่วยเพียง 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม โดยระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อ CK เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 3 เท่าของค่าปกติ และเมื่อประเมินอาการไม่พึงประสงค์โดยใช้แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's algorithm) พบว่าอยู่ในระดับเป็นไปได้ (possible)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในสัปดาห์ที่ 8 พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดมีระดับเอนไซม์ตับ AST, ALT มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติเลยซึ่งอาจเกิดจากยา simvastatin ที่ใช้เป็นขนาดยาต่ำสุด (10 มิลลิกรัม) และ ezetimibe เป็นยาที่ไม่ถูกเมทาบอลิซ์ด้วย cytochrome P450 จึงไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงจากยา simvastatin ต่อดับของผู้ป่วยมากขึ้น ซึ่งเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าของ Ballantyne และคณะ [33] ปี 2004 ที่พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ คือ ระดับ AST และ ALT จากการให้ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ

simvastatin 10 มิลลิกรัมร้อยละ 2.3 จะพบว่ามีอุบัติการณ์น้อยกว่า อาจเนื่องมาจากขนาดตัวอย่างของการศึกษานี้น้อย รวมทั้งอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวน้อยกว่าเหตุผลข้างต้น

ผู้ป่วยจำนวน 1 รายมีระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อ CK เพิ่มขึ้นมากกว่า 10 เท่าของค่าปกติ โดยพบในกลุ่ม simvastatin 10 มิลลิกรัม ซึ่งสาเหตุอาจเกิดจากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อ CK ร่วมด้วย คือ การออกกำลังกายอย่างหนักจากการแข่งฟุตบอล โดยมีระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อ CK เพิ่มขึ้นจากก่อนเข้าร่วมการวิจัย (สัปดาห์ที่ 0) 239 IU/L เป็น 2,459 IU/L โดยไม่มีอาการปวดกล้ามเนื้อรุนแรงในสัปดาห์ที่ 8 ซึ่งระดับ CK สูงกว่า 10 เท่าของค่าสูงสุดปกติ แสดงถึงภาวะ rhabdomyolysis ซึ่งแพทย์ได้สั่งหยุดยา simvastatin 10 มิลลิกรัมทันที หลังจากนั้น 2 เดือน ผู้ป่วยได้รับการเจาะเลือด พบว่าระดับไขมันในเลือดสูง โดยที่ระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อ CK อยู่ในระดับปกติแล้ว แพทย์จึงตัดสินใจให้ยา rosuvastatin 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้งเม็ดเป็นเวลา 1 เดือนพบว่าระดับ CK เพิ่มขึ้นจาก 117 IU/L เป็น 190 IU/L ดังนั้นสำหรับผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับการแนะนำถึงการหลีกเลี่ยงปัจจัยร่วมที่ส่งผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว เช่น การออกกำลังกายอย่างหนัก และได้รับการเฝ้าระวังจากแพทย์โดยตรวจระดับ CK ทุก 3 เดือนหลังจากได้รับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors

จากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มยาที่ผู้ป่วยได้รับ ($p = 1.000$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ simvastatin 10 มิลลิกรัม และ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม[29] รวมทั้งให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาอื่นที่มีอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากใช้ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ไม่แตกต่างกับการใช้ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ตัวอื่นๆ เพียงตัวเดียว[26,27,34-38]

ตารางที่ 29 ผลการตรวจระดับเอนไซม์ตับ และกล้ามเนื้อ ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัม, ezetimibe 5 มิลลิกรัม ร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม และ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม

พารามิเตอร์	ยาที่ใช้รักษา	ค่าเฉลี่ย (SD)		change from baseline		difference between group	
		สัปดาห์ที่ 0 (N = 87)	สัปดาห์ที่ 8 (N = 87)	t-value	p value [†]	F	p value*
AST (IU/L) (0-41)	(1) S10	22.10 (6.02)	23.83 (9.64)	-1.052	0.302	1.557	0.217
	(2) E5+S10	26.76 (10.40)	40.97 (75.85)	1.089	0.286		
	(3) E10+S10	22.45 (5.99)	22.66 (4.99)	-0.181	0.857		
ALT (IU/L) (0-38)	(1) S10	23.66 (12.16)	25.31 (12.24)	-0.900	0.376	1.798	0.172
	(2) E5+S10	30.97 (16.45)	40.97 (57.11)	-1.057	0.299		
	(3) E10+S10	24.24 (9.51)	27.17 (11.27)	-1.711	0.098		
CK (IU/L) (25-200)	(1) S10	128.66 (69.08)	209.66 (435.39)	-1.053	0.301	0.721	0.489
	(2) E5+S10	165.87 (111.97)	216.03 (275.41)	-1.150	0.260		
	(3) E10+S10	123.31 (72.13)	130.55 (90.31)	-0.571	0.573		
Scr (mg/dL) (0.67-1.17)	(1) S10	0.96 (0.20)	0.96 (0.23)	<0.001	1.000	0.679	0.510
	(2) E5+S10	0.90 (0.23)	0.89 (0.21)	0.648	0.522		
	(3) E10+S10	0.95 (0.27)	0.94 (0.28)	0.611	0.546		

S10 = simvastatin 10 mg; E5+S10 = ezetimibe 5 mg + simvastatin 10 mg; E10+S10 = ezetimibe 10 mg + simvastatin 10 mg; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; CK = creatinine kinase; Scr = serum creatinine; SD = standard deviation

† ใช้สถิติ paired t-test เปรียบเทียบ mean \pm SD ของระดับ AST, ALT, CK และ Scr ก่อนและหลังได้รับยาในผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3)

* ใช้สถิติ One-way ANOVA เปรียบเทียบ mean \pm SD ของระดับ AST, ALT, CK และ Scr ในสัปดาห์ที่ 8 ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3)

จากตารางที่ 29 พบว่าผลการตรวจระดับเอนไซม์ AST, ALT, CK และ Scr ของผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3) เป็นเวลา 8 สัปดาห์ เมื่อทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบระดับเอนไซม์ AST, ALT, CK และ Scr ก่อนและหลังได้รับยาในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มโดยใช้สถิติ paired t-test ผลการวิเคราะห์ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ AST, ALT, CK และ Scr อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$; ทุกค่า) ในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม และเมื่อวิเคราะห์ผลการตรวจวัดระดับเอนไซม์ดังกล่าวที่ สัปดาห์ที่ 8 ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มโดยใช้สถิติ One-way ANOVA ผลการวิเคราะห์ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มยาทั้ง 3 กลุ่ม ($p > 0.05$)