

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องแบ่งออกเป็น 4 หัวข้อใหญ่ๆดังนี้คือ

- 2.1 ภาวะไขมันในเลือดสูง
- 2.2 การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง
- 2.3 ยาลดระดับไขมันในเลือด
- 2.4 การบริหารยาลดระดับไขมันในเลือดร่วมกัน

2.1 ภาวะไขมันในเลือดสูง (Hyperlipidemia)

ภาวะไขมันในเลือดสูง (Hyperlipidemia) หมายถึง ภาวะซึ่งมีไขมัน โคเลสเตอรอล (cholesterol) และไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) เพิ่มขึ้นสูงทั้งสองชนิด หรือชนิดใดชนิดหนึ่งสูง (Talbert , 1999) ซึ่งเกิดจากความผิดปกติในขบวนการสังเคราะห์ไลโปโปรตีน (lipoprotein) ซึ่งเป็นตัวนำไขมันไปยังส่วนต่างๆของร่างกายเพิ่มขึ้น หรืออาจเกิดจากการทำลาย lipoprotein ลดลง ผลของการมีภาวะระดับไขมันในเลือดสูงนี้จะเป็นปัจจัยเสี่ยง (risk factor) อย่างหนึ่งของการเกิดโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดและหัวใจตีบ (coronary heart disease : CHD) โดยยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่นที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจตีบ ตามตารางที่ 1 (NCEP , 1993) เนื่องจากการมีระดับไขมันในเลือดสูงจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของผนังหลอดเลือด ทำให้มีความยืดหยุ่นน้อย และหนาขึ้นจนเกิดสภาพของหลอดเลือดแข็งและตีบ (atherosclerosis) เป็นผลให้เกิดลิ่มเลือดอุดตัน (thrombosis) และบริเวณเนื้อเยื่อตาย (infarction) เนื่องจากหลอดเลือดอุดตันตามมา อันได้แก่โรคหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และโรคหลอดเลือดแดงรอบนอก (peripheral arterial disease) (Schrier , 1990) ซึ่งเป็นสาเหตุของการตายที่สำคัญในปัจจุบัน (Murray และคณะ , 1997)

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงอื่นที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจตีบ นอกเหนือจากการมีภาวะไขมันในเลือดสูง (NCEP, 1993)

ปัจจัยเสี่ยงเชิงบวก (Positive risk factor)

อายุ : ผู้ชาย ≥ 45 ปี
 ผู้หญิง ≥ 55 ปี หรือมีภาวะหมดประจำเดือนก่อนวัยอันควร (premature menopause) โดยไม่ได้รับเอสโตรเจนทดแทน
 ประวัติครอบครัวมี premature coronary heart disease
 สูบบุหรี่อยู่ในปัจจุบัน
 ความดันโลหิตสูง ($\geq 140/90$ mmHg หรือ ได้รับยาลดความดันโลหิต)
 เอช-ดี-แอล โคเลสเตอรอล (HDL-C) ต่ำ (< 35 มก./คค.)
 โรคเบาหวาน

ปัจจัยเสี่ยงเชิงลบ (Negative risk factor)

ระดับ เอช-ดี-แอล โคเลสเตอรอล (HDL-C) สูง (≥ 60 มก./คค.)

หมายเหตุ : Premature CHD จำกัดเฉพาะการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายหรือเสียชีวิตกระทันหันในบิดา พี่ชาย หรือน้องชายก่อนอายุ 55 ปี หรือในมารดา พี่สาว หรือน้องสาวก่อนอายุ 65 ปี
 : จำนวนปัจจัยเสี่ยง = ปัจจัยเสี่ยงเชิงบวกทั้งหมดของผู้ป่วย - ปัจจัยเสี่ยงเชิงลบ

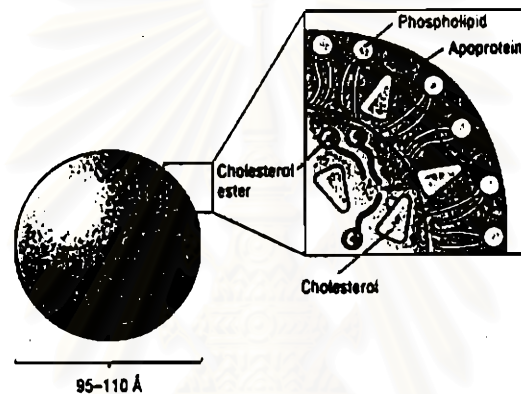
การจำแนกชนิดของไขมันในเลือด

ไขมันมีความสำคัญต่อร่างกาย โดยเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของผนังเซลล์ในร่างกาย น้ำดี ฮอร์โมนบางชนิด และวิตามินดี (Rodondi, 1996) ไขมันในเลือดจะประกอบด้วย กรดไขมันอิสระ (free fatty acid) โคเลสเตอรอล (cholesterol) ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) และฟอสโฟไลปิด (phospholipid) ซึ่งไขมันเหล่านี้ไม่สามารถรวมกับน้ำได้ต้องรวมตัวกับโปรตีนเพื่อให้ละลายอยู่ในน้ำเลือดได้ โดยกรดไขมันอิสระจับอยู่กับแอกบูมิน ส่วนไขมันที่เหลือจับกับโปรตีนชนิดอื่นเรียกว่าไลโปโปรตีน (lipoprotein) สามารถแยก lipoprotein ชนิดต่างๆออกจากกันได้ด้วยวิธี selective precipitation, electrophoresis และ ultracentrifugation ซึ่งแบ่ง lipoprotein ออกเป็น 4 ชนิด ดังนี้

1. Chylomicron
2. Very low density lipoprotein (VLDL) หรือ pre- β lipoprotein
3. Low density lipoprotein (LDL) หรือ β -lipoprotein
4. High density lipoprotein (HDL) หรือ α -lipoprotein

Lipoprotein ทั้ง 4 ชนิดประกอบด้วย โคเลสเตอรอล ไตรกลีเซอไรด์ ฟอสโฟไลปิด และโปรตีนในสัดส่วนที่ไม่เท่ากัน ส่วนของโปรตีนที่อยู่ใน lipoprotein เรียกว่า อะโปไลโปโปรตีน (apolipoprotein) ซึ่งยังแยกออกเป็น อะโป เอ, บี, ซี, ดี และอี (Apo A, B, C, D และ E)

ภาพที่ 2 แสดงโครงสร้างของ HDL-C (Talbert, 1999)



ตารางที่ 2 ส่วนประกอบทางเคมีของ lipoprotein (Talbert, 1999)

| Lipoprotein Class | Density range (g/mL) | Electrophoretic Mobility | Composition (weight %) | | | | |
|-------------------|----------------------|--------------------------|------------------------|-------|------------------|-------------------|--------------|
| | | | Protein | TG | Cholesterol Free | Cholesterol Ester | Phospholipid |
| Chylomicron | < 0.94 | Origin | 1-2 | 85-95 | 1-3 | 2-4 | 3-6 |
| VLDL | 0.94-1.006 | Prebeta | 6-10 | 50-65 | 4-8 | 16-22 | 15-20 |
| LDL | 1.006-1.063 | Beta | 18-22 | 4-8 | 6-8 | 45-50 | 18-24 |
| HDL | 1.063-1.21 | Alpha | 45-55 | 2-7 | 3-5 | 15-20 | 26-32 |

Chylomicron : เป็น lipoprotein ที่มีขนาดใหญ่ที่สุด (เส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 800-5,000Å) และมีความหนาแน่นน้อย สร้างจากเซลล์ที่บุผนังลำไส้เล็กส่วนดูโอดินัม (duodenum) และเจจูนัม (jejunum) ทำหน้าที่ขนถ่ายไตรกลีเซอไรด์ซึ่งได้จากอาหารไปสู่ส่วนอื่นๆของร่างกาย และรับ Apo E

จาก HDL เมื่อ chylomicron เคลื่อนที่เข้าสู่กระแสเลือดจะมี half-life สั้นมาก (5-15 นาที) เพราะถูกทำลายโดยเอนไซม์ lipoprotein lipase (LPL) จาก endothelial cell โดยมี Apo C-II เป็นตัวเร่งการย่อยสลายอย่างรวดเร็ว ปกติจึงไม่พบ chylomicron ในเลือด chylomicron ที่ได้มีขนาดเล็กและปริมาณของไตรกลีเซอไรด์ก็ลดลงด้วย แต่ cholesterol ester ยังคงมีอยู่ ไขมันที่เหลือขณะนี้จะถูกเรียกว่าเป็น chylomicron remnant ซึ่งจะถูกรับเข้าด้วยอย่างรวดเร็ว โดย remnant นี้จะรวมกับ receptor เพื่อเข้าสู่เซลล์ด้วยกระบวนการที่เรียกว่า receptor-mediated endocytosis เมื่อเข้าสู่เซลล์แล้ว remnant จะถูกย่อยต่อได้ free cholesterol ซึ่งบางส่วนจะเก็บไว้ที่เซลล์ของตับในรูปของ cholesterol ester บางส่วนนำไปใช้ในการสร้างผนังเซลล์ หรือนำมาสังเคราะห์ endogenous lipoprotein ต่อไป

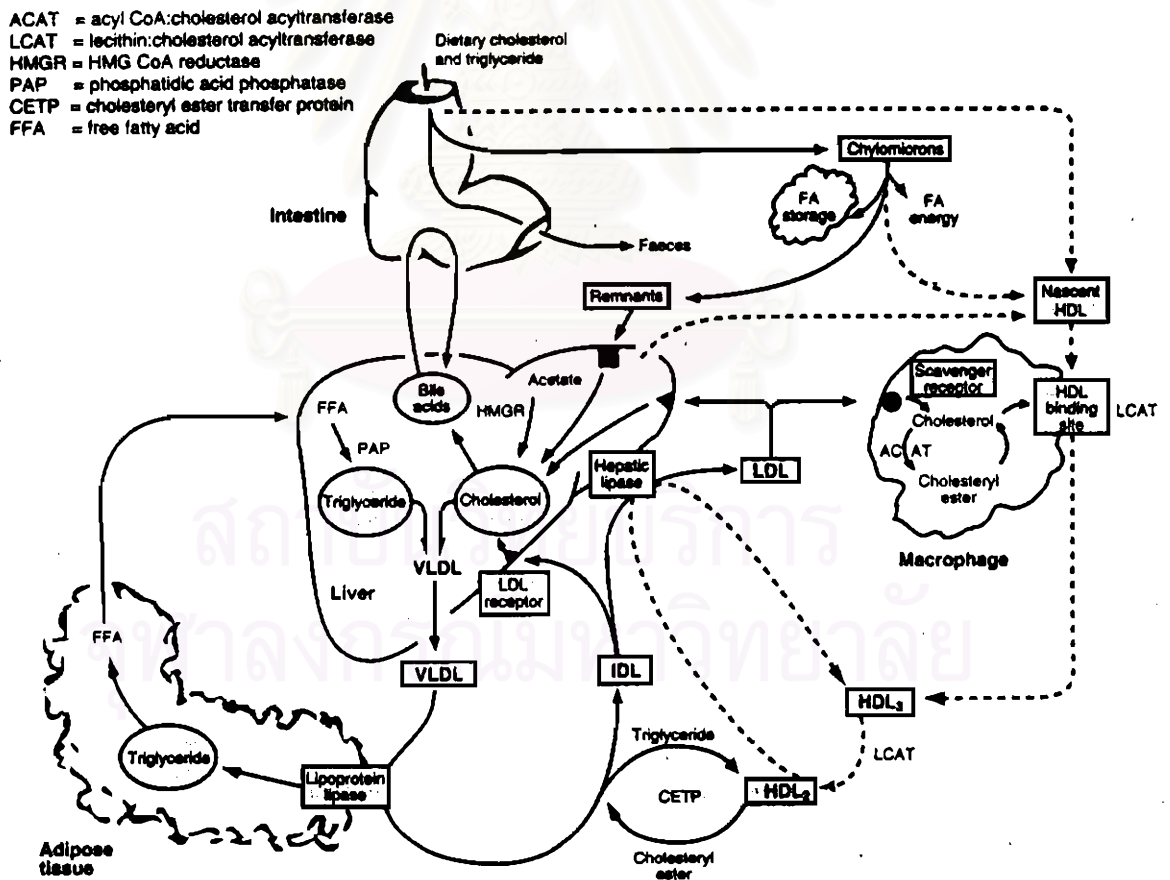
Very low density lipoprotein (VLDL) : มีขนาดเล็กกว่า chylomicron (เส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ $300 - 800 \text{ \AA}$) แต่มีความหนาแน่นสูงกว่า เป็น lipoprotein ที่สร้างที่ตับเป็นส่วนใหญ่จาก free fatty acid และ glycerol หน้าที่ของ VLDL เป็นตัวนำไตรกลีเซอไรด์ที่สร้างขึ้นที่ตับไปสู่ส่วนต่างๆ มี half-life ประมาณ 6-12 ชม. เพราะ VLDL ถูก hydrolyzed โดย lipoprotein lipase (LPL) ได้เป็น VLDL remnant หรือ IDL (intermediate density lipoprotein) ส่วนหนึ่งของ IDL จะเข้าสู่ตับโดยรวมกับ LDL receptor โดยวิธี receptor-mediated endocytosis โดยอาศัย Apo E หรือ B-100 อีกส่วนหนึ่งของ IDL ที่ยังคงอยู่ในกระแสเลือดจะถูกย่อยสลายไตรกลีเซอไรด์โดยเอนไซม์ lipoprotein lipase ทำให้มีความหนาแน่นเพิ่มขึ้นกลายเป็น LDL (low density lipoprotein)

Low density lipoprotein (LDL) : ได้จากการย่อย VLDL มีขนาดเล็ก $180-280 \text{ \AA}$ มี cholesterol ester เป็นไขมันส่วนใหญ่ และมีโปรตีนอยู่ร้อยละ 25 apoprotein ของ LDL คือ Apo B-100 LDL มีหน้าที่ขนส่งโคเลสเตอรอลจากตับไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ มี half-life ประมาณ 3-4 วัน ถูกทำลายที่ตับเป็นส่วนใหญ่ เมื่อเนื้อเยื่อต้องการใช้โคเลสเตอรอลเพื่อการเจริญเติบโตของเซลล์หรือเพื่อกระบวนการ metabolism ก็จะสร้าง LDL receptor ขึ้นมาและโคเลสเตอรอลจะเข้าสู่เนื้อเยื่อเหล่านี้โดยวิธี receptor-mediated endocytosis โดยอาศัย Apo B-48 หรือ Apo B-100 กับ Apo E

เมื่อเซลล์ของร่างกายหมดอายุ สารพวกโคเลสเตอรอลจะถูกดูดซึม (absorb) โดย HDL ในกระแสเลือดพร้อมกับถูกเปลี่ยนเป็น cholesterol ester โดยเอนไซม์ lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT) โดยอาศัย Apo A-1 เป็นตัวเร่ง และ cholesterol ester นี้จะถูกนำไปสู่ VLDL หรือ LDL อีกครั้งโดยโปรตีนในกระแสเลือด

High density lipoprotein (HDL) : เป็น lipoprotein ที่มีความหนาแน่นมากที่สุด มีขนาดเล็กที่สุด สร้างจากตับ เป็นแหล่งถ่ายทอด Apo C, Apo E ให้ VLDL และ chylomicron มีบทบาทสำคัญในการนำเอาโคเลสเตอรอลออกจากเนื้อเยื่อต่างๆ ไปสู่ตับ และขจัดออกจากร่างกาย การมี HDL สูงจะช่วยป้องกันการเกิดโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดและหัวใจตีบ (CHD) ได้ ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ HDL ในเลือดกับอัตราเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจตีบ (CHD) ได้มีผู้ศึกษาวิจัยกันมากมาย และปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่าผู้ที่มีระดับ HDL-C ต่ำจะเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจตีบมากกว่า (NCEP, 1994) การเพิ่มระดับ HDL-C อาจทำได้ด้วยการออกกำลังกายแบบ aerobic exercise การใช้ยาบางชนิด (hydantoin derivative, clofibrate analogue) การสร้าง HDL-C จะลดลงในคนที่สูบบุหรี่ ผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ไม่ชอบออกกำลังกาย และการใช้ยาบางชนิด เช่น probucol (NCEP, 1994)

ภาพที่ 3 แสดงเมตาบอลิซึมของไลโปโปรตีนในร่างกาย (Shepherd, 1994)



การจำแนกชนิดของผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูง

การจำแนกผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูงมีหลายวิธี เช่น การจำแนกตามระดับไขมันในเลือดที่ปรากฏ (phenotypic characteristic of blood lipid level) ได้แก่ การจำแนกของ Federickson (ตามตารางที่ 3) ปัจจุบันนี้นิยมจำแนกความผิดปกติของไขมันในเลือดตามลักษณะของความผิดปกติทางพันธุกรรม (genotypically based classification) ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 3 การแบ่งผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูงตาม Phenotypic classification (Ahmed และคณะ, 1998)

| HPL Type | Name | Elevated plasma component | Incidence | Plasma cholesterol | Plasma triglyceride | Accelerated atherosclerosis |
|----------|--|---------------------------|-----------|--------------------|---------------------|-----------------------------|
| I | Hyperchylomicronemia | Chylomicron | rare | N/↑ | ↑↑ | No |
| II a | Hyperbetalipoproteinemia | LDL | common | ↑↑ | N/↑ | Yes |
| II b | Hyperbeta and Hyperbetalipoproteinemia | LDL + VLDL | common | ↑ | ↑↑ | Yes |
| III | Hyper "Remnant" lipoproteinemia | floating LDL | uncommon | ↑ | ↑↑ | Yes |
| IV | Hyperbetalipoproteinemia (carbohydrate-induced hyperlipidemia) | VLDL | common | N/↑ | ↑↑ | Yes |
| V | Mixed lipemia | Chylomicron VLDL | uncommon | ↑ | ↑↑ | Not known |

ตารางที่ 4 การแบ่งผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูงตาม Genotypic classification

| Dyslipidemia | Potential Federickson presentation type |
|---------------------------------|---|
| Familial Hypercholesterolemia | IIa , IIb |
| Familial Hypertriglyceride | IV , V |
| Familial Combined Dyslipidemia | IIa , IIb , III , IV |
| Familial Dysbetalipoproteinemia | IIIb , III , IV , V |
| Polygenic Hypercholesterolemia | IIa , IIb |

ซึ่งจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย hyperlipoproteinemia ส่วนใหญ่เป็นชนิด type II a , II b และ IV ส่วนชนิด type I , III และ V พบเพียงร้อยละ 1 ของผู้ที่มีไขมันสูงในเลือด โดยรายละเอียดของผู้ป่วยในแต่ละชนิด (type) แสดงในภาคผนวก ก

สาเหตุของการเกิดภาวะระดับไขมันในเลือดสูง

ภาวะระดับไขมันในเลือดสูงอาจเกิดจากสาเหตุ 3 ประการคือ

1. สาเหตุปฐมภูมิ
2. สาเหตุทุติยภูมิ
3. สาเหตุจากอาหาร

สาเหตุปฐมภูมิ

ภาวะนี้เป็นความผิดปกติจากสาเหตุทางพันธุกรรมทำให้ metabolism ของสารไขมันในร่างกายผิดปกติ โดยอาจเป็นแบบ single-gene mutation หรือเป็นความผิดปกติแบบ polygene ได้แก่ Familial Hypercholesterolemia , Familial Combined Dyslipidemia และ Polygenic Hypercholesterolemia

สาเหตุทุติยภูมิ

ภาวะนี้เกิดจากโรคทางกายหรือยาบางชนิดที่มีผลต่อกระบวนการสร้างและสลาย lipoprotein ผิดปกติไปทำให้ระดับไขมันในเลือดสูง ได้แก่ hypothyroidism cholestasis โรคไต การรับประทานยาบางชนิด เช่น ยา progestogen บางชนิด thiazide เป็นต้น สาเหตุที่พบบ่อยที่ทำให้ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงได้แก่ โรคเบาหวาน โรคอ้วน ไตวาย การดื่มสุรา การตั้งครรภ์ ยา β -blocker thiazide glucocorticoid isotretinoin และ estrogen เป็นต้น สาเหตุที่ทำให้ HDL-C ในเลือดต่ำ ได้แก่ โรคอ้วน การสูบบุหรี่ โรคเบาหวาน การไม่ออกกำลังกาย ยา anabolic steroid testosterone progestogen บางชนิด และ β -blocker เป็นต้น (NCEP, 1994)

ภาวะ lipoprotein สูงในเลือดประเภทนี้พบได้ร้อยละ 3-5 ในประชากรผู้ใหญ่ และประมาณร้อยละ 40 ของผู้ที่ไขมันสูงในเลือดเกิดจากสาเหตุทุติยภูมิ

สาเหตุจากอาหาร

ภาวะไขมันในเลือดสูงที่เกิดจากการรับประทานอาหารที่ไม่ถูกหลักโภชนาการ เช่น การบริโภคอาหารที่ก่อให้เกิดภาวะ LDL-C ในเลือดสูง ได้แก่ อาหารที่มีกรดไขมันอิ่มตัวมาก (กะทิ หมู 3 ชั้น เนยเหลว เป็นต้น)

2.2 การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง

จุดมุ่งหมายในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงคือ การป้องกันโรคแทรกซ้อน และเพื่อลดอัตราการตายหรือลดการเกิดโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดและหัวใจตีบ (Shalansky และ Dombrowski, 1996) หลักการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงคือการทำให้ระดับไขมันในเลือดที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคหลอดเลือดแข็ง และตีบลดลง ได้แก่ VLDL, LDL, ไตรกลีเซอไรด์ และโคเลสเตอรอล และเพิ่มปริมาณ HDL โดยต้องค้นหาสาเหตุว่าเกิดจากโรคทางพันธุกรรม โรคภัยไข้เจ็บต่างๆ การไข้ยาหรือจากการรับประทานอาหารที่ไม่ถูกสัดส่วน เช่น ถ้าเกิดจากโรค การรักษาโรคนั้นๆอย่างถูกต้องจะทำให้ระดับไขมันที่สูงลดต่ำลงได้

ในปี ค.ศ. 1992 The European Atherosclerosis Society (EAS) ได้ออกแนวทาง (guidelines) ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง และในปี ค.ศ. 1993 ได้มี The National Cholesterol Education Program (NCEP) ได้ออกแนวทาง (guidelines) มาเช่นกัน โดยได้กำหนดระดับไขมันที่เหมาะสม และระดับที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดและหัวใจตีบ (CHD) เพื่อให้เป็นแนวทางเดียวกันในการดูแลรักษาผู้ป่วย

ตารางที่ 5 เกณฑ์ของระดับไขมันที่กำหนดโดย National Cholesterol Education Program (NCEP) และ European Atherosclerosis Society (EAS) (ยูพิน เบ็ญจสุรัตน์วงศ์, 2539)

| ไขมัน mg/dl (mmol/l) | อเมริกา | | | ยุโรป | | |
|--------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------|
| | desirable | borderline | high | desirable | borderline | high |
| Total cholesterol | < 200 (5.2) | 200-239 (5.2-6.2) | > 240 (6.2) | < 200 (5.2) | 200-250 (5.2-6.5) | > 250 (6.5) |
| LDL-C | < 130 (3.4) | 130-159 (3.4-4.1) | > 160 (4.1) | < 135 (3.5) | 135-155 (3.5-4.0) | > 155 (4.0) |
| HDL-C | > 35 (0.9) | | | > 39 (1.0) M > 43 (1.1) F | | |
| Triglyceride | < 200 (2.3) | 200-400 (2.3-4.6) | > 400 (4.6) | < 200 (2.3) | 200-400 (2.3-4.6) | > 400 (4.6) |

แนวทางในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงตามแนวทางของ NCEP

เพื่อค้นหาผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดสูง และให้การดูแลรักษา โดยพิจารณาจากปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจตีบ (CHD) มีแนวทางการปฏิบัติดังนี้

- การป้องกันปฐมภูมิ (Primary prevention) : ในผู้ที่ไม่ประวัติ CHD หรือ atherosclerosis
- การป้องกันทุติยภูมิ (Secondary prevention) : ในผู้ป่วยที่มีประวัติ CHD และ peripheral vascular disease

การป้องกันปฐมภูมิ (Primary prevention)

NCEP แนะนำให้ทำการตรวจคัดกรองหาผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดสูงในประชากรซึ่งมีอายุมากกว่า 20 ปีขึ้นไป โดยตรวจ total cholesterol (TC) และ HDL-C

- ในกรณีที่มีระดับ TC < 200 มก./ดล. และ HDL-C > 35 มก./ดล. : ให้คำแนะนำทั่วไปเรื่องอาหารไขมันต่ำ การออกกำลังกาย การลดปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เช่น การสูบบุหรี่ ติดตามต่อโดยการตรวจ TC และ HDL-C ทุก 5 ปี

- ในกรณีที่มีระดับ TC < 200 มก./ดล. และ HDL-C < 35 มก./ดล. : ควรได้รับการตรวจวิเคราะห์ไลโปโปรตีน (lipoprotein analysis) โดยอดอาหารอย่างน้อย 9-12 ชม. ตรวจ TC, HDL-C, TG กำหนดหาค่า LDL-C โดย Friedwald formula (ใช้ได้เมื่อ TG < 400 มก./ดล.)

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5$$

ในการตรวจ LDL ควรตรวจ 2 ครั้ง หาค่าเฉลี่ย ถ้าค่าแตกต่างกันมากกว่า 30 มก./ดล. ให้ส่งตรวจครั้งที่ 3 ภายใน 1-8 สัปดาห์ และหาค่าเฉลี่ยของ 3 ครั้ง แล้วพิจารณาตามระดับ LDL-C

- ในกรณี borderline high ที่มีระดับ TC 200-239 มก./ดล. HDL-C > 35 มก./ดล. และปัจจัยเสี่ยงน้อยกว่า 2 ประการ : ให้คำแนะนำการปฏิบัติตนทั่วไปเรื่องอาหาร การออกกำลังกาย และการลดปัจจัยอื่นๆ ประเมินผู้ป่วยทุก 1-2 ปี ตรวจ TC และ HDL-C พร้อมทั้งย้ำเรื่องการปฏิบัติตัว

- ในกรณี borderline high ที่มีระดับ TC 200-239 มก./ดล. HDL-C < 35 มก./ดล. หรือปัจจัยเสี่ยงมากกว่า 2 ประการ : ให้ส่งตรวจวิเคราะห์ไลโปโปรตีน พิจารณาปฏิบัติขั้นต่อไปตามระดับ LDL-C

- ในกรณี high TC > 240 มก./ดล. ส่งตรวจวิเคราะห์ไลโปโปรตีน การปฏิบัติต่อไปพิจารณาตามระดับ LDL

- ถ้า desirable LDL-C < 130 มก./ดล. ให้คำแนะนำทั่วไปในการปฏิบัติตัว ตรวจ TC และ HDL-C ซ้ำใน 5 ปี พร้อมเน้นความสำคัญในเรื่อง อาหาร การออกกำลังกาย และการลดปัจจัยเสี่ยงอื่น

- ถ้า borderline high risk LDL-C 130-159 มก./ดล. และปัจจัยเสี่ยงมากกว่า 2 ประการ หรือ high risk LDL > 160 มก./ดล. ให้ประเมินผู้ป่วยโดยละเอียดทั้งประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆทุกปี หากสาเหตุว่าเป็นจากสาเหตุปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ ให้การรักษาด้วยการควบคุมอาหาร โดยให้ได้ระดับ LDL-C ตามเป้าหมายที่กำหนดในตารางที่ 6 ถ้าไม่ได้ผลให้พิจารณาการใช้ยา

ตารางที่ 6 ระดับ LDL-C เป้าหมายโดยการรักษาด้วยการควบคุมอาหาร (NCEP, 1993)

| ประเภทผู้ป่วย | ระดับ LDL-C เริ่มต้น (mmol/L) | LDL-C เป้าหมาย (mmol/L) |
|---|-------------------------------|-------------------------|
| ไม่มีโรคหลอดเลือดและหัวใจตีบ และมีปัจจัยเสี่ยง < 2 ประการ | ≥ 160 mg/dL (4.1) | < 160 mg/dL (4.1) |
| ไม่มีโรคหลอดเลือดและหัวใจตีบ และมีปัจจัยเสี่ยง ≥ 2 ประการ | ≥ 130 mg/dL (3.4) | < 130 mg/dL (3.4) |
| มีโรคหลอดเลือดและหัวใจตีบ | > 100 mg/dL (2.6) | ≤ 100 mg/dL (2.6) |

การป้องกันทุติยภูมิ (Secondary prevention)

ในผู้ป่วยที่เป็น CHD หรือ atherosclerosis ตามแนวทางของ NCEP ให้ตรวจวิเคราะห์ไลโปโปรตีนในผู้ป่วย

- ถ้า LDL-C < 100 มก./คต. : ให้แนะนำการปฏิบัติตน ตรวจวิเคราะห์ไลโปโปรตีนปีละครั้ง
- ถ้า LDL-C > 100 มก./คต. แต่น้อยกว่า 130 มก./คต. : ให้ความคุมอาหาร
- ถ้า LDL-C ≥ 130 มก./คต. : ให้ใช้ยาลดไขมัน

สำหรับระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) NCEP ถือระดับ TG ปกติที่ < 200 มก./คต. สูงปานกลาง 200-240 มก./คต. สูงมีระดับ TG > 400 มก./คต. สูงมากมีระดับ TG > 1,000 มก./คต. ผู้ป่วยซึ่งมีระดับ TG เกิน 1,000 มก./คต. มีความเสี่ยงต่อการเกิดตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันจำเป็นต้องได้รับยาลดระดับไขมันนอกเหนือจากการควบคุมอาหาร ถคน้ำหนักในผู้ที่มีน้ำหนักเกิน งดดื่มแอลกอฮอล์ ออกกำลังกายสม่ำเสมอ ในกรณีที่มีระดับ TG สูงกว่าปกติ และมีโรคอื่นหรือความผิดปกติของไขมันซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด atherosclerosis เช่น โรคเบาหวาน ควรพิจารณาใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่มที่เหมาะสม ได้แก่ fibric acid derivatives และ nicotinic acid

การลดระดับไขมันในเลือดทำได้โดย

1. การควบคุมอาหาร : เป็นหลักการสำคัญในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงไม่ว่าเกิดจากสาเหตุใดก็ตาม ได้แก่การลดบริโภคไขมันประเภทอิ่มตัว อาหารที่มีโคเลสเตอรอลสูง และให้มีการ

ลดน้ำหนักตัวในผู้ที่มีน้ำหนักตัวเกิน NCEP ได้แนะนำการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงโดยการควบคุมอาหาร ตามตารางที่ 7 ขั้นแรกให้เริ่มจาก step I diet ถ้าได้รับ step I diet แล้วยังคงมีระดับ TC และ LDL-C ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย ให้ปรึกษาโภชนาการเพื่อการควบคุมอาหารตาม step II diet อาจลองพิจารณาควบคุมอาหาร 3-6 เดือนก่อนพิจารณาให้ยาลดไขมัน ในผู้ป่วย CHD หรือ atherosclerosis ให้เริ่มการควบคุมอาหารที่ step II diet ซึ่งจะลดปริมาณไขมันเหลือร้อยละ 25 ไขมันอิ่มตัวจากร้อยละ 10 ใน step I diet เป็นร้อยละ 7 ถ้าไม่ได้ผลให้พิจารณาการรักษาด้วยยา

ตารางที่ 7 การควบคุมอาหารเพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดและหัวใจตีบ (NCEP, 1994)

| Nutrient | Step I diet | Recommended intake | Step II diet |
|-----------------------------|-----------------------------|--|------------------------|
| Total fat | | ≤ 30% of total calories | |
| Saturated fatty acids | 8% to 10% of total calories | | < 7% of total calories |
| Polyunsaturated fatty acids | | up to 10 % of total calories | |
| Monounsaturated fatty acids | | up to 15 % of total calories | |
| Carbohydrates | | ≥ 55% of total calories | |
| Protein | | approximately 15% of total calories | |
| Cholesterol | < 300 mg/d | | < 200 mg/d |
| Total calories | | to achieve and maintain desirable weight | |

2. การออกกำลังกาย : การออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอมีผลต่อการเพิ่ม HDL-C การออกกำลังกายควรออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอครั้งละ 20-30 นาที สัปดาห์ละ 3-4 ครั้ง และเลือกการออกกำลังกายแบบแอโรบิค เช่น วิ่ง ว่ายน้ำ ฝึกจักรยาน กระโดดเชือก เดินแอโรบิค เดินเร็ว จะทำให้ระดับโคเลสเตอรอลลดลง และ HDL-C สูงขึ้น

3. การใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด : โดยทั่วไปยังไม่ควรใช้ยาในการรักษาจนกว่าจะให้ความคุมอาหารให้ดีที่สุดก่อน ซึ่งอาจใช้เวลา 3-6 เดือน เมื่อควบคุมอาหาร และออกกำลังกายแล้วไม่สามารถทำให้ระดับไขมันในเลือดลดลงถึงระดับเป้าหมายจำเป็นต้องใช้ยาร่วมด้วย ต้องเลือกให้เหมาะสมกับความผิดปกติของไขมันของผู้ป่วยแต่ละราย แต่ในบางราย เช่น มีโรคหลอดเลือดและ

หัวใจตีบแล้วอาจพิจารณาให้ได้เลย การรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือดพิจารณาให้ยาลดไขมัน โดยให้ได้ระดับ LDL-C ตามเป้าหมายที่กำหนด (ตารางที่ 8)

ตารางที่ 8 ระดับ LDL-C เป้าหมายโดยการรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือด (NCEP, 1993)

| ประเภทผู้ป่วย | ระดับ LDL-C เริ่มต้น (mmol/L) | LDL-C เป้าหมาย (mmol/L) |
|---|-------------------------------|-------------------------|
| ไม่มีโรคหลอดเลือดและหัวใจตีบ และมีปัจจัยเสี่ยง < 2 ประการ | ≥ 190 mg/dL (4.9) | < 160 mg/dL (4.1) |
| ไม่มีโรคหลอดเลือดและหัวใจตีบ และมีปัจจัยเสี่ยง ≥ 2 ประการ | ≥ 160 mg/dL (4.1) | < 130 mg/dL (3.4) |
| มีโรคหลอดเลือดและหัวใจตีบ | ≥ 130 mg/dL (3.4) | ≤ 100 mg/dL (2.6) |

สำหรับในประเทศไทยได้มีการกำหนดแนวทางการรักษาไขมันในเลือดผิดปกติ พ.ศ. 2542 โดยราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย สาขาโภชนาวิทยาคลินิกและศูนย์สมเทศไขมันประเทศไทย สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย และชมรมหลอดเลือดแดงแห่งประเทศไทย ได้กำหนดเกณฑ์ที่ใช้ตัดสินภาวะระดับไขมันผิดปกติขึ้น และ ความรุนแรงของความผิดปกติ ตามกำหนดโดย International Lipid Information Bureau (ILIB) ซึ่งได้คำนึงถึงระดับไขมันในเลือดเพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดแดงแข็งปฐมภูมิ และทุติยภูมิ

ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดและหัวใจตีบ หรือมีโรคหลอดเลือดแดงแข็ง การรักษาจัดเป็นการป้องกันทุติยภูมิ ระดับไขมันเป้าหมายในเลือดคือ LDL-C น้อยกว่า 100 มก./คค. ระดับไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่า 150 มก./คค. ระดับ HDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 40 มก./คค. ควรมีอัตราส่วน LDL-C/HDL-C น้อยกว่า 2.5 และควรมีอัตราส่วน TC/HDL-C น้อยกว่า 3.5

ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคหลอดเลือดและหัวใจตีบ หรือมีโรคหลอดเลือดแดงแข็ง การรักษาจัดเป็นการป้องกันปฐมภูมิ ระดับไขมันในเลือดที่ต้องการคือ TC น้อยกว่า 200 มก./คค. LDL-C น้อยกว่า 130 มก./คค. ระดับไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่า 150 มก./คค. ระดับ HDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 40 มก./คค. ควรมีอัตราส่วน LDL-C/HDL-C น้อยกว่า 3 และควรมีอัตราส่วน TC/HDL-C น้อยกว่า 4.5

ตารางที่ 9 เกณฑ์ตัดสินภาวะความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดเพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดแดงแข็ง ปฐมภูมิและทุติยภูมิในผู้ใหญ่คัดแปลงจาก ILIB และข้อมูลจากการศึกษาในพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย (ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย , 2542)

| ไขมัน (มก./คค.) | การป้องกันปฐมภูมิ (primary) (ยังไม่มีโรคหลอดเลือดแดงแข็ง) | | การป้องกันทุติยภูมิ (secondary) (มีโรคหลอดเลือดแดงแข็ง) | |
|--------------------|--|---|--|---|
| | ระดับพึง ปรารถนา | ระดับควรเอาใจใส่ | ระดับพึง ปรารถนา | ระดับควรเอาใจใส่ |
| TC | < 200 | 200-239 สูงปานกลาง 240-299 สูง ≥300 สูงมาก | | ให้พิจารณาจากค่า LDL-C |
| LDL-C [*] | < 130 | 130-159 สูงปานกลาง 160-189 สูง ≥190 สูงมาก | < 100 | ≥100 สูง |
| HDL-C [*] | ≥ 40 | < 35 ต่ำ | ≥ 40 | < 35 ต่ำ |
| TC/HDL-C | < 4.5 | > 5 สูง | < 3.5 | > 4.0 สูง |
| LDL-C/HDL-C | < 3.0 | > 3.5 สูง | < 2.5 | > 3.0 สูง |
| TG ^{**} | < 150 | 200-399 ^{***} สูงปานกลาง 400-999 สูง ≥ 1000 สูงมาก | < 150 | 200-399 ^{***} สูงปานกลาง 400-999 สูง ≥ 1000 สูงมาก |

* โคเลสเตอรอลเป็นมิลลิโมล/ลิตร = โคเลสเตอรอลเป็น มก./คค. X 0.02586

** ไตรกลีเซอไรด์เป็นมิลลิโมล/ลิตร = ไตรกลีเซอไรด์เป็น มก./คค. X 0.01129

*** ได้คัดแปลงระดับ TG ที่ควรเอาใจใส่จากที่ ILIB กำหนดไว้คือ TG 200-999 และ ≥ 1000 มก./คค. เป็นเกณฑ์สูงและสูงมาก

2.3 ยาลดระดับไขมันในเลือด

ยาลดระดับไขมันในเลือดที่ใช้อยู่ในปัจจุบันมีหลายชนิด (Talbert , 1999) แต่ละชนิดมีผลลดระดับ lipoprotein ต่างกัน ได้แก่ fibric acid derivatives , nicotinic acid and analogue , bile acid sequestrant , HMG – Co A reductase inhibitor และอื่นๆ ยาในแต่ละกลุ่มมีกลไกออกฤทธิ์

ต่างกัน จึงเหมาะกับผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไขมันต่างชนิดกัน ผลการรักษาขึ้นกับการเลือกให้ยาให้เหมาะสมกับลักษณะความผิดปกติของไขมัน และการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละรายตามตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันในเลือดของยากุ่มต่างๆ (ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย, 2542)

| ยา | Triglyceride (ลดลงร้อยละ) | LDL-C (ลดลงร้อยละ) | HDL-C (การเปลี่ยนแปลงร้อยละ) |
|--|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| ยาที่ลดระดับโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ | | | |
| HMG-Co A reductase inhibitors | 10-20 | 25-50 | เพิ่มขึ้น 2-10 |
| Fibric and derivatives | 35-50 | 10-15 | เพิ่มขึ้น 10-25 |
| Nicotinic acid และ analogue | 25-30 | 10-25 | เพิ่มขึ้น 10-25 |
| ยาที่ลดระดับโคเลสเตอรอล | | | |
| Bile acid sequestrant | ไม่เปลี่ยน หรือเพิ่มเล็กน้อย | 15-30 | ไม่เปลี่ยน |
| Probucol | ไม่เปลี่ยน | 10-15 | ลดลง 20-25 |

การเลือกยาตามลักษณะความผิดปกติของไขมัน (ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย , 2542)

- โคเลสเตอรอลสูงอย่างเดียว

First choice

HMG-Co A reductase inhibitor

Second choice

Bile acid sequestrant

Nicotinic acid หรือ analogue

Fibric acid derivative

Probucol

- โคเลสเตอรอล และ ไตรกลีเซอไรด์สูง

โคเลสเตอรอลสูงกว่า

HMG-Co A reductase inhibitor

ไตรกลีเซอไรด์สูงกว่า

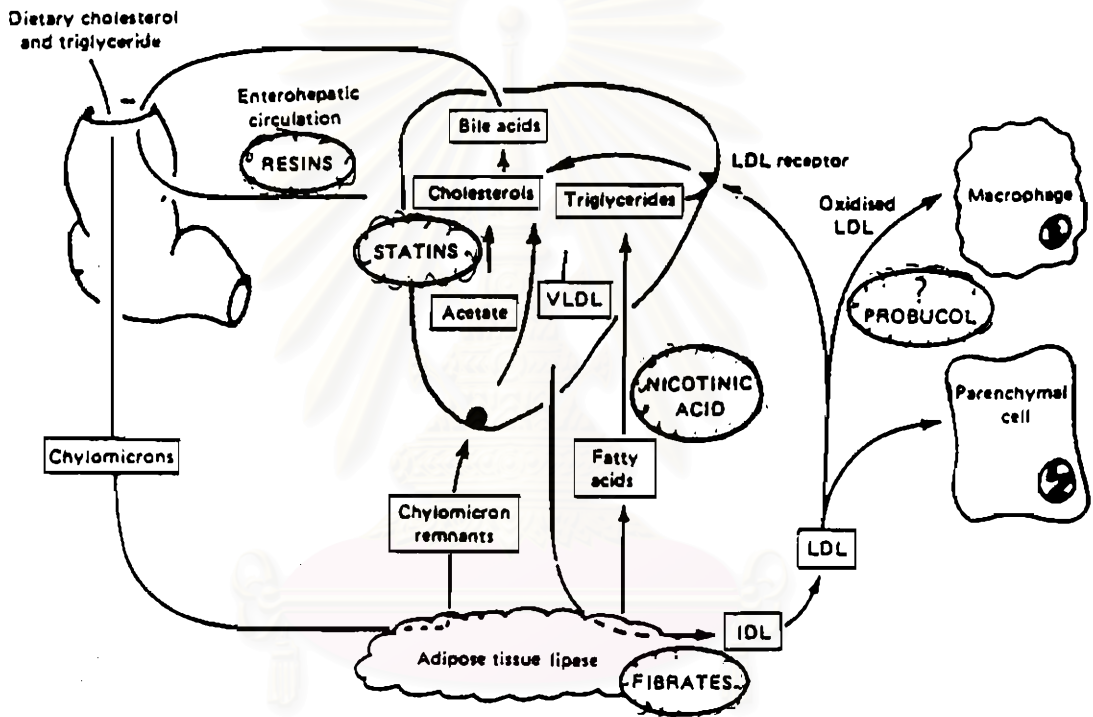
Fibric acid derivative

Nicotinic acid หรือ analogue

- ไตรกลีเซอไรด์สูงอย่างเดียว
 Fibric acid derivative
 Nicotinic acid หรือ analogue

กลไกการออกฤทธิ์ของยาลดไขมัน

ภาพที่ 4 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาลดระดับไขมันในเลือด (Sheperd, 1994)



ในที่นี้จะกล่าวเฉพาะยาในกลุ่ม HMG-Co A reductase inhibitor หรือกลุ่ม statin และยาในกลุ่ม fibric acid derivative หรือกลุ่ม fibrate ส่วนตัวยากลุ่ม nicotinic acid และ analogue, probucol และกลุ่ม bile acid sequestrants แสดงรายละเอียดในภาคผนวกข

HMG-Co A reductase inhibitor (Statin)

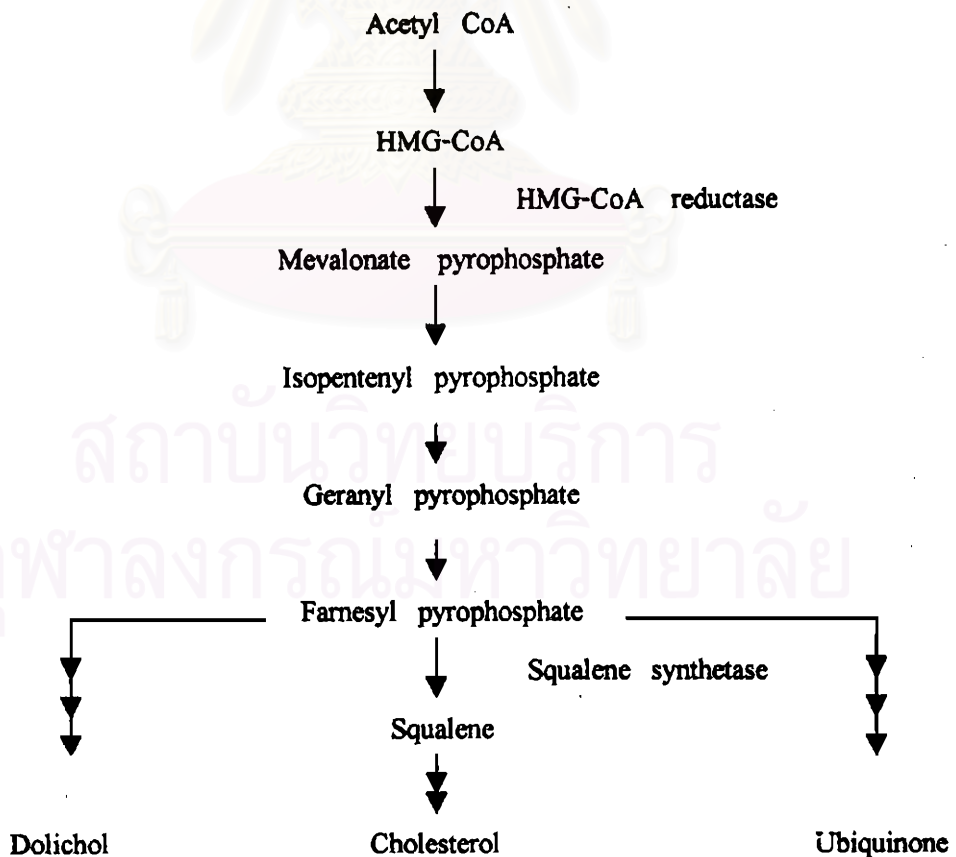
HMG-Co A reductase inhibitor หรืออาจเรียกว่ายาในกลุ่ม statin ยานี้มีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึง HMG-Co A (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) ยานี้ได้แก่ simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin และ cerivastatin (รายละเอียดของตัวยานี้

แต่ละตัวแสดงในภาคผนวก ค) ยาในกลุ่ม reductase inhibitor จะทำให้โคเลสเตอรอลในเลือด ลดลงเป็นส่วนใหญ่ได้ร้อยละ 20-40 โดยลด LDL-C ถึงร้อยละ 25-50 และทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ ลดลงด้วย ส่วน HDL-C เพิ่มขึ้นเล็กน้อย ผลในการรักษาสูงสุดใน 4-6 สัปดาห์หลังจากการใช้ยาติด ต่อกัน มี first pass extraction สูง ยาส่วนใหญ่ที่รับประทานจะถูกขับออกทางน้ำดี เพียงส่วน น้อยจะถูกขับทางปัสสาวะ (ร้อยละ 5-20)

กลไกการออกฤทธิ์

ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการสร้างโคเลสเตอรอลในตับ โดยเป็นสารยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ HMG-Co A reductase ซึ่งเป็น rate limiting step enzyme ของการสร้างโคเลสเตอรอลที่ตับ ทำให้การสร้างโคเลสเตอรอลลดลง ผลที่ตามมาทำให้มีการเพิ่มปริมาณของ LDL receptor ที่ผิวเซลล์ ตับเพื่อที่จะเพิ่มการจับเอา LDL-C จากกระแสเลือด ทำให้ระดับ LDL-C ลดลง

ภาพที่ 5 แสดงขั้นตอนการสร้างโคเลสเตอรอล (Talbert , 1999)



อาการไม่พึงประสงค์

ปวดศีรษะ คลื่นไส้ นอนไม่หลับ ทำให้เอ็นไซม์ aminotransferase เพิ่มขึ้น ดังนั้นควร ระวังการทำงานของ เอ็นไซม์ aminotransferase ก่อนให้ยา และทุก 2-4 เดือน ขณะที่ได้รับยา ควร หยุดใช้ยาเมื่อ aminotransferase เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ โดยมีโอกาสเกิดได้ร้อยละ 1-2 เมื่อรับประทานยาในขนาดยาที่สูง แต่การเกิดอาการของตับอักเสบเกิดได้ค่อนข้างน้อย (Medical letter , 1996)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบรองลงมาคือการเกิดอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง เอ็นไซม์ creatine kinase ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น ถ้าระดับเอ็นไซม์ creatine kinase เพิ่มขึ้นมากกว่า 10 เท่าของค่าปกติอาจทำให้เกิด myopathy โดยโอกาสที่จะเกิด rhabdomyolysis และพบ myoglobin ในปัสสาวะจนเกิดภาวะไตวายเกิดขึ้นได้น้อย แต่ถ้าใช้ยากุ่มนี้ร่วมกับ cyclosporin , fibric acid derivative , erythromycin , itraconazole และ nicotinic acid หรือในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด ภาวะไตวาย ตับผิดปกติ ดิซเซียรุนแรง hypothyroidism โอกาสการเกิดภาวะดังกล่าวจะเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นจึงควรวัดระดับ creatine kinase ก่อนให้ยา และทุก 4 เดือนขณะรับประทานยา ถ้ามีอาการ ปวดกล้ามเนื้อ หรือกล้ามเนื้ออ่อนแรง จะต้องวัด creatine kinase ทันที และหยุดใช้ยาเมื่อ creatine kinase มีค่ามากกว่าปกติ 2 เท่า ซึ่งอาการจะกลับดีขึ้นเมื่อหยุดใช้ยา

ห้ามใช้ยานี้กับหญิงตั้งครรภ์ หรือระหว่างให้นมบุตร และในเด็ก

ขนาดยาที่ใช้

| | | | |
|--------------|----------------------------|--------------|--------------------------|
| simvastatin | ขนาดที่ใช้ 5-40 มก./วัน | pravastatin | ขนาดที่ใช้ 20-40 มก./วัน |
| fluvastatin | ขนาดที่ใช้ 20-40 มก./วัน | atorvastatin | ขนาดที่ใช้ 5-40 มก./วัน |
| cerivastatin | ขนาดที่ใช้ 0.2-0.3 มก./วัน | | |

ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้กับผู้ป่วยที่มีโคเลสเตอรอลสูงในเลือด (hypercholesterolemia) ทุกชนิด

Fibric acid derivative (Fibrate)

ยาในกลุ่มนี้เป็นอนุพันธ์ของ fibric acid ได้แก่ gemfibrozil bezafibrate และ fenofibrate (รายละเอียดของตัวยาในแต่ละตัวแสดงในภาคผนวก ง) มีฤทธิ์ลดไตรกลีเซอไรด์ใน เลือดมากกว่าโคเลสเตอรอล และเพิ่ม HDL-C

กลไกการออกฤทธิ์

กลไกการออกฤทธิ์ของยาทุกตัวคล้ายคลึงกันแต่ไม่เท่าเทียมกัน ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยกระตุ้น peroximal β -oxidation enzymes ทำให้ลดการสร้างกรดไขมันอิสระ และไตรกลีเซอไรด์ การสร้าง apo B จะลดลงด้วย ทำให้ระดับตึงเครียดและปล่อย VLDL น้อยลง ยาช่วยเพิ่มการสลายของ VLDL โดยเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ lipoprotein lipase นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ทำให้การตึงเครียดโคเลสเตอรอลที่ตับลดลง โดยลด acetate incorporation และ hydroxymethylglutaryl coenzyme A (HMG-Co A) reductase activity ยานี้เป็น structural analogues ของ clofibrate สามารถลด LDL-C ได้ โดยมีฤทธิ์เพิ่มการทำงานของ LDL receptor และทำให้ HDL-C เพิ่มขึ้น โดยเพิ่ม apo AI, AII และ LCAT activity ยาในกลุ่มนี้ลดระดับ VLDL ได้ดีกว่า LDL-C จึงเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีไตรกลีเซอไรด์สูง โดยมีโคเลสเตอรอลปกติ หรือสูงด้วย

อาการไม่พึงประสงค์

มักเป็นอาการของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน แต่ไม่ค่อยรุนแรง บางรายอาจเกิดอาการคัน และผื่นลมพิษที่ผิวหนัง อาจมีอาการอ่อนเพลีย ปวดเมื่อย หย่อนความรู้สึกลงทางเพศ ปวดศีรษะ หรือซึมลงได้บ้าง

ยาสามารถเสริมฤทธิ์ยาในกลุ่ม anticoagulant เช่น coumarin การใช้ยาระยะยาวทำให้น้ำคามี lithogenicity เพิ่มขึ้น และเกิดนิ่วในถุงน้ำดีได้

ขนาดที่ใช้

gemfibrozil ใช้ขนาด 600-1,200 มก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง สามารถลดระดับโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ได้ร้อยละ 12-22 และร้อยละ 40-60 ตามลำดับ ยาทำให้ระดับ HDL-C สูงขึ้นได้ประมาณร้อยละ 20

bezafibrate ใช้ขนาด 400-600 มก./วัน แบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง ถ้าเป็นชนิด sustain release ให้วันละหนึ่งครั้ง ยาสามารถลดระดับโคเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์ได้ร้อยละ 9-20 และร้อยละ 30-50 ตามลำดับ ระหว่างให้ยา HDL-C เพิ่มขึ้นได้ประมาณร้อยละ 20

fenofibrate ใช้ขนาด 200-300 มก./วัน ให้วันละครั้ง หรือแบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง ยาจะทำให้ระดับโคเลสเตอรอลลดลงประมาณร้อยละ 20 ไตรกลีเซอไรด์ลดลงได้ร้อยละ 30-60 และระดับ HDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 6-20

ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้กับผู้ป่วยที่มีภาวะ hypertriglyceridemia เป็นส่วนใหญ่

2.4 การบริหารยาลดไขมันร่วมกัน

ในผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องใช้ยามากกว่า 1 ชนิดเพื่อควบคุมระดับไขมัน เช่น ไขมันสูงทั้งสองชนิด หรือโคเลสเตอรอลหรือไตรกลีเซอไรด์ มีระดับสูงมากๆ ใช้ยาเพียงตัวเดียวในขนาดสูงสุดแล้วยังไม่ได้ระดับไขมันตามต้องการ ให้พิจารณาเลือกยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกันโดยใช้ยาจากกลุ่มต่างกัน เช่น bile acid sequestrant ร่วมกับ statin หรือ nicotinic acid ในกรณีโคเลสเตอรอลสูงมาก อาจลด LDL-C ได้มากกว่าร้อยละ 40-50 ห้ามใช้ยา 2 ชนิดซึ่งอยู่ในกลุ่มเดียวกันร่วมกัน นอกจากจะไม่ได้ผลตามต้องการแล้วยังอาจเกิดผลข้างเคียงได้ง่าย และควรระวังในการใช้ยาที่มีผลข้างเคียงคล้ายคลึงกัน

การบริหารยาลดไขมันร่วมกันโดยทั่วไปใช้เพื่อ (Hunninghake, 1996)

1. เพื่อให้ได้ผลมากต่อไขมันไปโปรตีนตัวที่มีความผิดปกติ
2. เพื่อควบคุมระดับไขมัน และไขมันไปโปรตีนหลายๆตัวที่มีความผิดปกติ
3. เพื่อให้ระดับไขมัน และไขมันไปโปรตีนเข้าเป้าหมายของการรักษาโดยลดค่าใช้จ่าย
4. เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ของยาเนื่องจากขนาดยาที่ใช้ร่วมกันในแต่ละตัวเป็นขนาดยาที่ใช้ในขนาดต่ำ

การบริหารยาลดไขมันร่วมกันมีข้อบ่งชี้ดังแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 การบริหารยาลดไขมันร่วมกัน (Hunninghake, 1996)

| LDL-C \geq 130 mg/dl TG < 200 mg/dl | LDL-C \geq 130 mg/dl TG 200-400 mg/dl | HDL-C < 35 mg/dl LDL-C < 130 mg/dl | TG > 400 mg/dl |
|--|--|---------------------------------------|-------------------|
| Statin, plus | Statin, plus | Nicotinic acid, plus | Fibric acid, plus |
| 1. Resin | 1. Nicotinic acid | 1. Fibric acid | 1. Nicotinic acid |
| 2. Nicotinic acid | 2. Fibric acid | 2. Statin | 2. Statin |

แผนการรักษาที่ใช้ในผู้ป่วยทั่วไป การใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดที่นำมาใช้ร่วมกันจะพิจารณาจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาแต่ละตัวนั้น เช่น ยาลดระดับไขมันในเลือดที่ใช้ร่วมกันที่ใช้ลด

LDL-C จะต้องเพิ่ม LDL receptor activity โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ต่าง ๆ กัน หรือยาที่นำมาใช้ร่วมกันต้องมีผลหลักในการยับยั้งการสร้างไลโปโปรตีนซึ่งจะมีผลทำให้มี LDL receptor activity เพิ่มขึ้น กลไกการออกฤทธิ์ของยาในการเพิ่มระดับ HDL-C ยังมีกลไกที่ซับซ้อน และยังไม่ชัดเจน ส่วนการลดระดับไตรกลีเซอไรด์โดยทั่วไปยาที่นำมาใช้ร่วมกันจะมีฤทธิ์ในการเพิ่ม lipoprotein lipase activity ร่วมกับการยับยั้งการสร้างไลโปโปรตีน

กรณี LDL-C \geq 130 mg/dl และ TG < 200 mg/dl

เป้าหมายแรกในผู้ป่วยเหล่านี้คือการลดระดับ LDL-C แต่ในผู้ป่วยบางคนอาจจะมียกระดับ HDL-C ต่ำ โดยปกติยาลดระดับไขมันที่ใช้ร่วมกันในการลดระดับ LDL-C คือการใช้ยากด statin ร่วมกับกลุ่ม bile acid sequestrant ยาทั้ง 2 กลุ่มจะเพิ่ม LDL receptor activity การลดลงของ LDL-C จากการใช้ยากด statin จะลดลงแบบไม่ขึ้นเส้นตรง และโดยทั่วไประดับ LDL-C จะลดลงเพิ่มเพียงร้อยละ 6 ของการเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าของขนาดยาค่าสุดท้ายที่ได้ผลการรักษา (Knopp, 1999) การใช้การรักษาโดยใช้ยากดระดับไขมันในเลือดร่วมกันจะลดระดับ LDL-C ได้ดีกว่า โดยขนาดยาแต่ละตัวที่ใช้ร่วมกันจะลดลง เมื่อรวมมูลค่ายาลดไขมันของทั้ง 2 ตัวจะมีมูลค่ารวมน้อยกว่า เมื่อเทียบกับมูลค่าการใช้ยากด statin ในขนาดสูงๆ แต่ถ้ระดับ LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมายด้วยขนาดยาขนาดต่ำของตัวยาลดไขมันในเลือด 2 ตัว สามารถที่จะเพิ่มขนาดยาทั้งสองได้ โดยมักเพิ่มขนาดของยา statin ก่อนเพราะว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดีกว่า

สำหรับผู้ป่วยที่มีระดับ HDL-C ต่ำ อาจใช้ยากด statin ร่วมกับกลุ่ม nicotinic acid ยาในกลุ่ม nicotinic acid จะช่วยลดระดับ LDL-C และเพิ่มระดับ HDL-C อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามจะเป็นการเสี่ยงต่อการเกิดผลต่อตับมากขึ้น

กรณี LDL-C \geq 130 mg/dl และ TG 200-400 mg/dl

ผู้ป่วยมีทั้งระดับ LDL-C และไตรกลีเซอไรด์สูง จะยังมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดและหัวใจตีบได้มากกว่าผู้ที่มีระดับ LDL-C สูงอย่างเดียว อย่างไรก็ตามเป็นการยากที่จะทำให้ระดับไลโปโปรตีนหลายตัวที่มีความผิดปกติซึ่งรวมถึงการที่มีระดับ HDL-C ต่ำ ถึงเป้าหมายของการรักษา nicotinic acid เป็นยาที่ดี (ideal drug) เนื่องจากมีผลต่อทั้งไขมัน และไลโปโปรตีนที่ผิดปกติ สำหรับยาในกลุ่ม statin จะพิจารณาใช้เป็นอันดับแรกในผู้ป่วยที่เป็นโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดและหัวใจตีบ เนื่องจากผลของการลดระดับ LDL-C และเพื่อควบคุมระดับ LDL-C ให้ได้เป้าหมายของการรักษา

การใช้ยาในกลุ่ม statin ร่วมกับยา nicotinic acid จะเลือกใช้เป็นอันดับแรก เนื่องจากผลของ nicotinic acid จะเสริมกับผลของยาในกลุ่ม statin ความเสี่ยงในการเกิด myopathy จะเกิดน้อย และไม่ค้ำยพบผลความเป็นพิษต่อดับ

ถ้าใช้ nicotinic acid แล้วไม่ได้ผลจะเลือกใช้ยาในกลุ่ม fibric acid โดยยาในกลุ่ม fibric acid จะช่วยลดระดับ LDL-C ได้เล็กน้อยร้อยละ 10-15 แต่จะลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ร้อยละ 35-50 และเพิ่มระดับ HDL-C ร้อยละ 10-25 ส่วนยาในกลุ่ม statin จะมีผลมากในการลดระดับ LDL-C ร้อยละ 25-50 ลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ร้อยละ 10-20 และเพิ่ม HDL-C ร้อยละ 2-10 ความเสี่ยงในการเกิด myopathy จะเกิดสูงขึ้นถ้าเพิ่มขนาดการใช้ยาของ statin ถึงแม้ว่าจะมีหลักฐานบางอันแสดงให้เห็นว่าความเสี่ยงในการเกิด myopathy จะเกิดน้อยเมื่อมีการใช้ยาาร่วมกันระหว่างยาในกลุ่ม fibric acid และยาในกลุ่ม statin (Murdock และคณะ , 1999 ; Feher และคณะ , 1995 ; Eliav และคณะ , 1995) โดยยังไม่มียาหลักฐานเพียงพอที่จะระบุชื่อของตัวยาในกลุ่ม statin ได้อย่างแน่ชัด

ในบางโอกาสมีการใช้ nicotinic acid ร่วมกับยาในกลุ่ม fibric acid การใช้ร่วมกันนี้จะได้ประโยชน์ถ้าขนาดของยา nicotinic acid ที่ใช้สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ และยาในกลุ่ม fibric acid ที่ให้ร่วมเข้าไปจะไปมีผลต่อระดับไตรกลีเซอไรด์และระดับ HDL-C

กรณี HDL-C < 35 mg/dl , LDL-C < 130 mg/dl และ TG ≤ 400 mg/dl

ยาที่จะใช้คือ crystalline nicotinic acid เพราะสามารถมีผลเพิ่มระดับ HDL-C ได้ ถ้าผู้ป่วยสามารถทนต่อยา nicotinic acid ได้ การใช้ยาในกลุ่ม fibric acid เพิ่มเข้าไปจะช่วยลดระดับไตรกลีเซอไรด์ และเพิ่มระดับ HDL-C แต่ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อการใช้ยา nicotinic acid ได้โดยทั่วไปก็จะใช้ยาในกลุ่ม statin แทน ยาในกลุ่ม statin ไม่มีผลต่อการลดระดับของไตรกลีเซอไรด์ แต่มีผลต่อการเพิ่มระดับ HDL-C โดยมีผลใกล้เคียงกับยาในกลุ่ม fibric acid (statin ลดระดับ LDL-C และทำให้อัตราส่วน LDL-C/HDL-C ลดลงได้มากกว่ายาในกลุ่ม fibric acid) การบริหารยาลดไขมันร่วมกันมักไม่ใช้เพื่อที่หวังผลให้ระดับ HDL-C เพิ่มขึ้นเพียงอย่างเดียว

กรณี TG > 400 mg/dl

กรณีไตรกลีเซอไรด์สูงโอกาสที่ทำให้เกิดการตายของโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดและหัวใจตีบเกิดขึ้นค่อนข้างน้อย ยาที่นิยมใช้คือยาในกลุ่ม fibric acid เพราะผู้ป่วยส่วนมากมักจะมีภาวะ hyperuricemia และ มีน้ำตาลสูง ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีภาวะความผิดปกตินี้ก็สามารการใช้ยาในกลุ่ม nicotinic acid ได้ ถ้าระดับของไตรกลีเซอไรด์ยังคงเพิ่มขึ้นสามารถใช้ยาในกลุ่ม fibric acid ร่วมกับยาในกลุ่ม nicotinic acid การใช้ fibric acid ถ้าสามารถลดระดับของไตรกลีเซอไรด์ให้น้อย

กว่า 400 มก./คต.มีรายงานที่พบบ่อยๆว่าระดับ LDL-C มักจะสูงขึ้น ถ้าระดับ LDL-C สูงขึ้นและไม่
สามารถควบคุมได้ด้วย nicotinic acid อาจใช้ยา statin ในขนาดต่ำๆช่วย

การใช้ยาลดไขมัน 3 ตัวร่วมกัน

ในบางครั้งไม่สามารถควบคุมระดับไขมันในผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูงได้ด้วยยาลดระดับ
ไขมันในเลือด 2 ชนิด จึงจำเป็นต้องใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด 3 ชนิดร่วมกัน ซึ่งการรักษาแบบนี้
ต้องอยู่ในความควบคุมของผู้ที่มีประสบการณ์ หรือผู้เชี่ยวชาญกับการตั้งใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด
ซึ่งจะใช้ในกรณีผู้ป่วยมีระดับ LDL-C สูงมาก ซึ่งการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด 3 ชนิดร่วมกันจะ
ใช้ยาทั้ง 3 ชนิดในขนาดต่ำ และมีมูลค่าของยาที่ใช้ต่ำด้วย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย