การเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง กับ วันเว้นวัน ในผู้ป่วยภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง

นางสาว ศรัญาพร พฤติสุนากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2545
ISBN 974-17-1077-1
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A COMPARISON EFFICACY OF ATORVASTATIN 10 MG EVERY DAY VERSUS ATORVASTATIN 10 MG EVERY OTHER DAY IN HYPERCHOLESTEROLEMIC PATIENTS

Miss Saranyaporn Phruttisunakon

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Clinical Pharmacy

Department of Clinical Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Science

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-17-1077-1

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง กับ วันเว้นวัน ในผู้ป่วยภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง
โดย	นางสาว ศรัญาพร พฤติสุนากร
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ อัจฉรา อุทิศวรรณกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	พันเอกนายแพทย์ ชุมพล เปี่ยมสมบูรณ์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ ดร.บุญยงค์ ตันติสิระ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ประภาพักตร์ ศิลปโชติ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์ อัจฉรา อุทิศวรรณกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(พันเอกนายแพทย์ ชุมพล เปี่ยมสมบูรณ์)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.มยุรี ตันติสิระ)

..... กรรมการ
(พันตรีหญิง พิมลพันธุ์ ชินประเสริฐสุข)

ศรัญาพร พฤติสุนากร : การเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง กับ วันเว้นวัน ในผู้ป่วยภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง (A COMPARISON EFFICACY OF ATORVASTATIN 10 MG EVERY DAY VERSUS ATORVASTATIN 10 MG EVERY OTHER DAY IN HYPERCHOLESTEROLEMIC PATIENTS) อ.ที่ปรึกษา: รศ.อัจฉรา อุทิศวรรณกุล, อ.ที่ปรึกษาร่วม: พ.อ.นพ.ชุมพล เปี่ยมสมบูรณ์. 94 หน้า. ISBN 974-17-1077-1.

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลของการลดระดับไขมันในเลือดด้วยยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง กับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัมวันเว้นวัน ในผู้ป่วยภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง รูปแบบการศึกษาเป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบ Randomize Double Blind Parallel Groups ประเภทผู้ป่วยนอกที่มีภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงและไม่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบมารับการรักษา ณ คลินิกโรคหัวใจและหลอดเลือด โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างเดือน กันยายน 2544 ถึง สิงหาคม 2545 โดยแบ่งการศึกษาเป็น 2 ระยะคือ ระยะการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต (สัปดาห์ที่ 0-8) และระยะการรักษาด้วยยา (สัปดาห์ที่ 9-16)

ผลการศึกษาผู้ป่วยทั้งสิ้น 59 ราย มีอายุเฉลี่ย 60.56±9.57 ปีและมีระดับไขมันพื้นฐานดังนี้ ระดับโคเลสเตอรอลรวม 256±48.54 มก./ดล. ระดับ LDL-C 174.80±44.15 มก./ดล. ระดับไตรกลีเซอไรด์ 163.57±81.18 มก./ดล. และระดับ HDL-C 57.25±14.26 มก./ดล. หลังการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตมีผู้ป่วย 7 ราย (ร้อยละ 12) ลดระดับไขมันลงได้ตามเป้าหมายของ NCEP ATP III โดยลดระดับโคเลสเตอรอลรวม ร้อยละ 8 ($p<0.05$) และลดระดับ LDL-C ร้อยละ 22 ($p<0.05$) มีผู้ป่วยเข้าสู่ระยะการรักษาด้วยยา 51 ราย ได้รับการรักษาด้วยยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง 25 ราย และ วันเว้นวัน 26 ราย ผลการลดระดับไขมันในเลือดหลังรับประทานยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง พบว่าระดับโคเลสเตอรอลรวมลดลงร้อยละ 30 ($p<0.001$) และระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 40 ($p<0.001$) ระดับไตรกลีเซอไรด์ลดลงร้อยละ 15 ($p<0.05$) และระดับ HDL-C ลดลงร้อยละ 4 ($p>0.05$) ผลการลดระดับไขมันในเลือดหลังรับประทานยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน พบว่าระดับโคเลสเตอรอลรวมลดลงร้อยละ 20 ($p<0.001$) ระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 30 ($p<0.001$) ระดับไตรกลีเซอไรด์ลดลงร้อยละ 5 ($p<0.05$) และระดับ HDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 2 ($p>0.05$) เมื่อเทียบกับระดับไขมันก่อนการได้รับยา ผลเปรียบเทียบการลดระดับไขมันในเลือดระหว่างทั้งสองกลุ่ม พบว่าลดระดับโคเลสเตอรอลรวมและระดับ LDL-C แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.01$ และ $p<0.001$) ในขณะที่จำนวนผู้ป่วยที่ลดระดับไขมันได้ตามเป้าหมายของ NCEP ATP III ในกลุ่มที่ได้รับยาวันละครั้งมีร้อยละ 76 (19 ราย) และกลุ่มที่ได้รับยาวันเว้นวันมี ร้อยละ 64 (16 ราย) ไม่แตกต่างกัน ($p=0.355$) ด้านความร่วมมือตามคำสั่งรักษาด้วยยา พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 92 มีความร่วมมือดี และพบการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 7.8) ได้แก่ อาการอันไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร ระดับเอนไซม์ตับและระดับเอนไซม์ Creatine Kinase สูงขึ้น

สรุปว่า การใช้ยา Atrovastatin ทั้ง 2 รูปแบบมีประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วยภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงเหมือนกัน แต่อาจต้องพิจารณาถึงขนาดยาที่ใช้ให้เหมาะสมกับระดับโคเลสเตอรอลในระยะแรกที่เริ่มการรักษาด้วยยา

ภาควิชา.....เภสัชกรรม..... ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา....2545..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4376622333: MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEY WORDS: EFFICACY / PRIMARY PREVANTION / HYPERCHOLESTEROLEMIA / ATORVASTATIN

SARANYAPORN PHRUTTISUNAKON: A COMPARISON EFFICACY OF ATORVASTATIN 10 MG EVERY DAY VERSUS ATORVASTATIN 10 MG EVERY OTHER DAY IN HYPERCHOLESTEROLEMIC PATIENTS. THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF. ACHARA UTISWANNAKUL, THESIS COADVISOR: COL.CHUMPOL PIAMSOMBOON, M.D. 94 pp. ISBN 974-17-1077-1.

The objective of this study was to assess the lipid lowering effects of Atorvastatin 10 mg every day versus every other day in hypercholesterolemic patients for primary prevention of coronary heart disease (CHD). This was randomized double blind parallel groups design that enrolled outpatients without CHD at Cardiovascular clinic, Phramongkutklao Hospital, between September 2001 to August 2002. There were 2 periods of the study: therapeutic lifestyle change (week 0-8) and drug therapy (week 9-16).

Fifty-nine hypercholesterolemic patients were recruited, mean baseline of Total cholesterol (TC), LDL-C, Triglyceride (TG) and HDL-C were 256±48.54 mg/dl, 174.80±44.15 mg/dl, 163.57±81.18 mg/dl and 57.25±14.26 mg/dl, respectively. After therapeutic lifestyle change, seven patients (12%) reached LDL-C goal. Relative to baseline, TC and LDL-C decreased 8% and 22% ($p< 0.05$), respectively. The 51 patients were treated with Atorvastatin. They were randomized into 2 groups of treatment, Atorvastatin 10 mg once daily group (25 patients) and alternate day group (26 patients). After 8 weeks of treatment, Atorvastatin 10 mg once daily group decreased 30% of TC ($p<0.0001$) and 40% of LDL-C ($p<0.0001$), 15% of TG ($p<0.05$) and 4% of HDL-C ($p>0.05$). For every other day group decreased 20% of TC ($p<0.0001$), 30% of LDL-C ($p<0.0001$) and 5% of TG ($p<0.05$), while increased 2% of HDL-C ($p>0.05$). A comparison of lipid lowering efficacy between 2 groups, reduction of TC and LDL-C levels were significantly difference ($p<0.01$ and $p<0.001$). LDL-C goal were reached in 76% (19 patients) of once daily group and 64%(16 patients) of alternate day group ($p=0.355$). Patients in both groups were 92% moderate to high compliance to medication. There were 3 adverse drug reactions in 4 patients (7.8%), GI disturbance, elevated plasma CK and elevated plasma AST and ALT.

Atorvastatin every other day is effective in lowering total cholesterol and LDL-C in patients with hypercholesterolemia the same as every day dosing, especially in patients who do not require a large reduction in lipid levels. Thus baseline lipid levels are required in clinical decision to therapy.

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

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

Academic year.....2002..... Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า พลตรี อิสสระชัย จุลโมกข์ ที่อนุญาตให้ทำการศึกษาวิจัยในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ขอขอบพระคุณพันเอกหญิง สุภัททา เต็มบุญเกียรติ ผู้อำนวยการกองเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าที่ให้คำแนะนำและสนับสนุนการวิจัยนี้ด้วยดีมาตลอด ขอขอบพระคุณคณะพยาบาลและเจ้าหน้าที่แผนกโรคหัวใจและหลอดเลือด แผนกอายุรกรรมทั่วไป กองอายุรกรรม ที่ให้ความช่วยเหลือและความร่วมมืออย่างดีในการทำวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณทบวงมหาวิทยาลัย บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่สนับสนุนทุนอุดหนุนสำหรับการศึกษาวิจัย และบริษัทไฟเซอร์ อินเตอร์เนชันแนล จำกัด ที่สนับสนุนยาบางส่วนเพื่อใช้ในการวิจัย

โดยเฉพาะอย่างยิ่งขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ อัจฉรา อุทิศวรรณกุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และ พันเอกนายแพทย์ ชุมพล เปี่ยมสมบูรณ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่กรุณาช่วยเหลือให้คำปรึกษาแนะนำ ตลอดจนควบคุมการวิจัยอย่างใกล้ชิดมาโดยตลอด ทำให้การทำวิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วงอย่างสมบูรณ์ ขอขอบพระคุณ อาจารย์ ดร.ลินนา ทองยงค์ อาจารย์ประจำภาควิชาอาหารเคมี อาจารย์ สิริพรรณ พัฒนาฤดี และคณาจารย์ทุกท่านในภาควิชาเภสัชกรรม สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ที่กรุณาชี้แนะและให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการวิจัย

ท้ายสุดนี้ ขอขอบพระคุณเภสัชกรหญิง ยุพา วิภาสวัชรโยธิน หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลชุมพร เภสัชกรหญิง มาศรินทร์ ธรรมสิทธิ์บูรณ์ และเพื่อนๆเภสัชกรทุกคน และขอขอบพระคุณบิดามารดา พี่ น้อง เพื่อนๆ ที่มีส่วนช่วยสนับสนุนและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยมาโดยตลอดจนการวิจัยสำเร็จลุล่วงด้วยดี

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... จ

กิตติกรรมประกาศ..... ฉ

สารบัญ..... ช

สารบัญตาราง..... ฌ

สารบัญแผนภูมิ..... ฎ

สารบัญรูปภาพ..... ฐ

คำอธิบายคำย่อ..... ฒ

บทที่

1 บทนำ

ที่มาและความสำคัญของปัญหา..... 1

วัตถุประสงค์..... 5

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ..... 6

2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคหลอดเลือดหัวใจในประชากรไทย..... 7

การสังเคราะห์ไลปิดและไลโปโปรตีน..... 8

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติและการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง....11

ปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ..... 15

แนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติตาม NCEP III.....17

การศึกษาทางคลินิกและความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา

กลุ่ม STATINS..... 24

อะทอวาสแตติน (Atorvastatin)..... 27

3 วิธีดำเนินการวิจัย

การวางแผนและเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย..... 33

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย..... 36

ขั้นตอนการวิเคราะห์และอภิปรายผลการวิจัย..... 40

สรุปผลการดำเนินการวิจัย.....40

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

บทที่

4 ผลการวิจัยและอภิปรายผล..... 41

5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ..... 69

เอกสารอ้างอิง..... 76

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

การประเมินคะแนนความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ภายใน 10 ปี จาก Framingham Score สำหรับเพศชาย.....82

การประเมินคะแนนความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ภายใน 10 ปี จาก Framingham Score สำหรับเพศหญิง..... 83

ตารางประเมินคะแนนความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ภายใน 10 ปี.....84

ภาคผนวก ข

แบบฟอร์มหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย..... 85

ภาคผนวก ค

คู่มือสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย..... 86

ภาคผนวก ง

แบบบันทึกติดตามผู้ป่วยที่ระดับไขมันในเลือดสูง.....88

ภาคผนวก จ

ใบสั่งตรวจผลทางห้องปฏิบัติการ.....89

ภาคผนวก ฉ

แบบสัมภาษณ์ประเมินความร่วมมือของผู้ป่วยในการควบคุมอาหาร สำหรับผู้ป่วยภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงดัดแปลงจาก MEDFICTS Dietary Assessment Questionaire..... 90

ภาคผนวก ช

คู่มือสำหรับผู้ป่วยภาวะไขมันในเลือดสูง.....93

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์..... 94

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	คุณสมบัติอื่นๆของยากลุ่ม STATINS ที่ไม่ใช่การลดระดับไขมันในเลือดโดยตรง (Non-lipid lowering effect)	2
2	ชนิดและคุณสมบัติของไลโปโปรตีน	9
3	การจำแนกสภาวะของระดับไขมันในเลือดสูง	11
4	ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด	15
5	ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเพิ่มเติม	16
6	การจัดแบ่งระดับของ LDL-C, Total Cholesterol และ HDL-C (มก./ดล.) ตาม NCEP ATP III	18
7	ระดับ LDL-C เป้าหมาย(LDL-C goals), ระดับ LDL-C ที่ควรเริ่มรักษาด้วยการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต (Therapeutic Lifestyle Change) และระดับLDL-Cที่ควรเริ่มให้การรักษาด้วยยาโดยจำแนกตามผู้ป่วยแต่ละประเภท	19
8	การควบคุมอาหารระดับที่1 (Step I Diet) และระดับที่ 2 (Step II Diet)	22
9	ประสิทธิภาพ กลไกการออกฤทธิ์ ขนาดยาที่ใช้ และอาการข้างเคียงของยาลดระดับไขมันในกลุ่มต่างๆ	23
10	ผลการรักษาของยากลุ่ม STATINSจากการศึกษาวิจัยทางคลินิก	24
11	ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยากลุ่ม STATINS	26
12	พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors	28
13	ผลการศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดระดับไขมันระหว่างยา Atorvastatin (ATO) กับยาหลอก (PLA) หรือยาลดระดับไขมันอื่นๆในผู้ป่วยที่มีภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง, ภาวะไตรกลีเซอร์ไรด์ในเลือดสูง (เดี่ยวๆหรือร่วมกับภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง) โดยผู้ป่วยได้รับยาครั้งเดียวตอนเย็น	30
14	ข้อมูลทั่วไปของประชากร	44
15	ยาอื่นที่ใช้ร่วมของประชากรกลุ่มตัวอย่าง	45
16	จำนวน(ร้อยละ)ของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจของประชากรตัวอย่าง	45

สารบัญตาราง(ต่อ)

ตารางที่		หน้า
17	ระดับไขมันพื้นฐานและผลการตรวจร่างกายของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัย.....	49
18	ระดับไขมันพื้นฐานและระดับไขมันหลังการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตในผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับไขมันได้ตามเกณฑ์.....	51
19	แสดงจำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) จำแนกตามระดับในการควบคุมอาหารในสัปดาห์ที่0, 8 และ 16	52
20	เปรียบเทียบลักษณะประชากรของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) กับ วันเว้นวัน (AD).....	54
21	แสดงการเปรียบเทียบระดับไขมันพื้นฐาน(สัปดาห์ที่ 0) หลังการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต(สัปดาห์ที่ 8) และหลังได้รับยา(สัปดาห์ที่ 16) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง.....	58
22	แสดงการเปรียบเทียบระดับไขมันพื้นฐาน(สัปดาห์ที่ 0) หลังการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต(สัปดาห์ที่ 8) และหลังได้รับยา(สัปดาห์ที่ 16) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน.....	59
23	แสดงการเปรียบเทียบระดับไขมันพื้นฐาน (สัปดาห์ที่0), สัปดาห์ที่ 8 และระดับไขมันหลังได้รับยา (สัปดาห์ที่ 16) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Atorvastatin แสดงการเปรียบเทียบร้อยละของการลดระดับไขมัน(Mean $\pm$ SD) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) และวันเว้นวัน (AD).....	62
24	แสดงการเปรียบเทียบร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับไขมัน (Mean$\pm$SD) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) และวันเว้นวัน (AD)..	62
25	แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดระดับไขมัน LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP III เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) และวันเว้นวัน (AD).....	63
26	แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดระดับไขมันได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP III เมื่อเทียบกับจำนวนผู้ป่วยก่อนได้รับยา ระหว่างกลุ่ม ที่ได้รับยาวันละครั้ง(OD)และวันเว้นวัน(AD)แบ่งตามระดับปัจจัยเสี่ยง.....	64
27	แสดงจำนวน(ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) และวันเว้นวัน (AD).....	66

สารบัญตาราง(ต่อ)

ตารางที่ **หน้า**

28 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของระดับเอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อ (Mean ± SD) ในสัปดาห์ 8 และสัปดาห์ที่ 16 ของกลุ่มที่ใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) และวันเว้นวัน (AD)..... 66

29 แสดงจำนวน(ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการรักษาของกลุ่มที่ใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) และวันเว้นวัน (AD)..... 67

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ **หน้า**

1 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดความผิดปกติที่ผนังหลอดเลือด..... 14
2 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย..... 39

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ หน้า

1 กระบวนการชีวสังเคราะห์สารโคเลสเตอรอลและการออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์สารโคเลสเตอรอลโดยยากลุ่ม STATINS..... 3

2 โครงสร้างของไลโปโปรตีน..... 8

3 ชนิดของไลโปโปรตีน..... 9

4 Atherosclerotic vessel..... 13

5 โครงสร้างทางเคมีของยา Atorvastatin..... 27

6 แสดงจำนวนกลุ่มตัวอย่างแยกตามเพศ..... 46

7 แสดงจำนวนกลุ่มตัวอย่างแยกตามช่วงอายุ..... 46

8 แสดงจำนวนกลุ่มตัวอย่างแยกตามสิทธิการรักษาพยาบาล..... 47

9 แสดงจำนวนกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามประวัติการแพ้ยา..... 47

10 แสดงจำนวนกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามประวัติการใช้ยาอื่นร่วมด้วย..... 48

11 แสดงจำนวนกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามความชุกของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ..... 48

12 แสดงการเปรียบเทียบระดับไขมันก่อนและหลังการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตในผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับไขมันได้ตามเกณฑ์ 51

13 เปรียบเทียบจำนวนประชากรแยกตามเพศระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) กับ วันเว้นวัน (AD)..... 56

14 เปรียบเทียบความชุกของกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามกลุ่มปัจจัยเสี่ยงระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) กับ วันเว้นวัน (AD)..... 56

15 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันชนิดต่างๆที่สัปดาห์ที่ 0 , 8 และ 16 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง..... 58

16 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันชนิดต่างๆที่สัปดาห์ที่ 0 , 8 และ 16 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน..... 59

17 แสดงการเปรียบเทียบร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) และวันเว้นวัน (AD)..... 63

สารบัญรูปภาพ(ต่อ)

รูปที่ **หน้า**

18 แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดระดับไขมันได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP III ระหว่างกลุ่ม ที่ได้รับยาวันละครั้ง (OD) และวันเว้นวัน (AD) แบ่งตามระดับปัจจัยเสี่ยง..... 64

19 แสดงแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของระดับเอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อสัปดาห์ที่ 8 และสัปดาห์ที่ 16 ของกลุ่มที่ใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) และวันเว้นวัน (AD)..... 67

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายคำย่อ

กก.	=	กิโลกรัม
ดล.	=	เดซิลิตร
มก.	=	มิลลิกรัม
$ม^2$	=	ตารางเมตร
4S	=	Scandinavian Simvastatin Survival Study
AFCAPS/TexCAPS	=	Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
ALT	=	Alanine Aminotransferase
AST	=	Aspartate Aminotransferase
AUC	=	Area Under The Plasma Concentration Time Curve
BMI	=	Body Mass Index
BP	=	Blood Pressure
CABG	=	Coronary Artery Bypass Graft
CARE	=	Cholesterol and Recurrent Event Trial
CE	=	Cholesterol Ester
CETP	=	Cholesterol Ester Transfer Protein
CHD	=	Coronary Heart Disease
CK	=	Creatine Kinase
DBP	=	Diastolic Blood Pressure
EGAT	=	The Electricity Generating Authority of Thailand
HDL-C	=	High Density Lipoprotein Cholesterol
HMG-CoA	=	3-Hydroxy-3-Methyl Glutaryl Coenzyme A
IDL-C	=	Intermediate Density Lipoprotein Cholesterol
LDL-C	=	Low Density Lipoprotein Cholesterol
LIPID	=	Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Trial
Lp(a)	=	Lipoprotein (a)
LPL	=	Lipoprotein Lipase
LVH	=	Left Ventricular Hypertrophy
NCEP	=	National Cholesterol Education Program

NHBI	=	National Heart, Lung and Blood Institute
NIH	=	National Institutes of Health
NKDA	=	Not Known Drug Allergy
NNT_B	=	Number Needed To Treat for Benefit
NO	=	Nitric Oxide
NOS III	=	Nitric Oxide Synthase III
PAD	=	Peripheral Arterial Disease
PTCA	=	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
SBP	=	Systolic Blood Pressure
TC	=	Total Cholesterol
TG	=	Triglyceride
TIA	=	Transient Ischemic Attack
T_{max}	=	Time To Maximum Plasma Concentration
VLDL-C	=	Very Low Density Lipoprotein Cholesterol
WOSCOPS	=	West of Scotland Coronary Prevention Study

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (Dyslipidemia) หมายถึงภาวะที่ร่างกายมีความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดแบ่งเป็น 3 ชนิดคือ ระดับโคเลสเตอรอลรวม (Total Cholesterol:TC) หรือระดับ Low Density Lipoprotein (LDL-C) ในเลือดสูง ระดับ High Density Lipoprotein (HDL-C) ในเลือดต่ำและระดับไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride:TG) ในเลือดสูง ซึ่งภาวะดังกล่าวเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (Arteriosclerosis) และก่อให้เกิดโรคของหลอดเลือดหัวใจตามมา[1,2,3] National Cholesterol Education Programe (NCEP) Adult Treatment Panel II และ III (ATP II & III)[4,5] เน้นการควบคุมระดับไขมัน LDL-C ให้ต่ำกว่า 100 มก./ดล.และ HDL-C สูงกว่า 40 มก./ดล. โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (Secondary Prevention) จากการศึกษาที่ผ่านมายืนยันแน่ชัดว่า การควบคุมระดับไขมันในผู้ป่วยกลุ่มที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ สามารถลดอัตราตายและการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบซ้ำได้อย่างมีนัยสำคัญ[6-8] สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบมาก่อนและมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคดังกล่าว (Primary Prevention) แม้จะยังไม่มีการศึกษาที่ยืนยันผลอย่างแน่ชัดแต่ก็มีการศึกษาที่ช่วยสนับสนุนว่าการควบคุมระดับไขมัน LDL-C ให้ต่ำกว่า 100 มก./ดล.ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงหรือมีโรคเบาหวานร่วมด้วย LDL-C ต่ำกว่า 130 มก./ดลในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงปานกลาง และ LDL-C ต่ำกว่า 160 มก./ดล ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงน้อยจะป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในอนาคตได้[9,10] ปัจจุบันยาที่ได้รับการศึกษาและยอมรับว่ามีประสิทธิผลดีในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงคือยากลุ่ม 3-Hydroxy-3-Methyl Glutaryl Coenzyme A (HMG-CoA) Reductase Inhibitors (STATINS) เนื่องจากยากลุ่มนี้มีผลลดระดับ LDL-C ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบได้ร้อยละ20-50[6,7,9,10] ในการศึกษาล่าสุด Heart Protection Study (HPS)[11] พบว่ายา STATINS สามารถลดโอกาสการเกิดโรคและอัตราการตายรวมจากโรคหลอดเลือดหัวใจในอนาคตได้ถึงร้อยละ 18 ($p<0.0005$) และมีบางการศึกษาสนับสนุนว่ายากลุ่ม STATINS มีคุณสมบัติอื่นๆเกี่ยวกับ Non-lipid lowering effect จึงมีผลดีนอกจากการลดระดับไขมันในการป้องกันและลดอัตราตายจากการเกิดโรคหลอดเลือดเลี้ยงหัวใจขาดเลือด และโรคหลอดเลือดสมอง ได้ดียิ่งขึ้น คุณสมบัติดังกล่าวแสดงในตารางที่1[12-14]

ตารางที่1[14]: คุณสมบัติอื่นๆของยากลุ่ม STATINS ที่ไม่ใช่การลดระดับไขมันในเลือดโดยตรง (Non-lipid lowering effect)

- เพิ่มการทำงานของผนังหลอดเลือดในการหลั่ง Nitric Oxide (NO)
- เพิ่มการทำงานของผนังหลอดเลือดเกี่ยวกับการลดสาร Endothelin-1
- มีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant effects)
- ยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์ของกล้ามเนื้อเรียบ
- ยับยั้งการทำงานของเซลล์ Macrophage และการนำไขมันเข้าเซลล์
- ลดการหลั่งเอนไซม์ MMPs และ TFs อื่นๆ
- มีคุณสมบัติยับยั้งการแข็งตัวของเกร็ดเลือด
- ลดระดับ Fibrinogen โดยมีผลต่อการลด PAI-1

MMPs = macrophage metalloproteinase; NO= nitric oxide; PAI-1= platelet activator inhibitor-1; TFs = tissue factor.

การเลือกใช้ยาตัวใดตัวหนึ่งในกลุ่ม STATINS มีข้อควรพิจารณาหลายประการ[15] ได้แก่ เป้าหมายในการลดระดับ LDL-C เศรษฐานะของผู้ป่วย และเป็นยาตัวที่มีผลการทดลองสนับสนุนว่าสามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบได้จริงในทางคลินิก ปัจจุบันยากลุ่มนี้ที่ได้รับการยอมรับจากคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) มี5ตัว ได้แก่ Pravastatin Fluvastatin Lovastatin Simvastatin และ Atorvastatin สำหรับในประเทศไทยคณะกรรมการอาหารและยายอมรับให้มีใช้ในประเทศ 4 ตัวคือ Pravastatin Fluvastatin Simvastatin และ Atorvastatin

กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้คือการยับยั้งแบบแข่งขันกับเอนไซม์ HMG-CoA Reductase ที่ตับ โดยยับยั้งการเปลี่ยน HMG-CoA ไปเป็น Mevalonate ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของกระบวนการชีวสังเคราะห์โคเลสเตอรอลในตับ เมื่อการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลถูกยับยั้ง เซลล์ตับจะปรับตัวโดยเพิ่มปริมาณตัวรับ LDL (LDL receptor) ที่ผิวเซลล์เพื่อรับ LDL จากกระแสเลือดมาย่อยสลายเป็นโคเลสเตอรอลจึงทำให้ระดับ LDL-C ในเลือดลดลง และการที่เซลล์ตับมีโคเลสเตอรอลไม่เพียงพอ ทำให้การสร้างและปลดปล่อย Very Low Density Lipoprotein (VLDL-C) จากตับลดน้อยลงด้วย ระดับไตรกลีเซอไรด์จึงลดลง ส่วนระดับ HDL-C อาจเพิ่มขึ้นเล็กน้อย[1,17,18] กลไกการออกฤทธิ์ดังแสดงในภาพที่1

ยาในกลุ่ม STATINS ที่ได้จากธรรมชาติมี 3 ตัวคือ Pravastatin Lovastatin และ Simvastatin สำหรับ Fluvastatin Cerevastatin และ Atorvastatin นั้นได้จากการสังเคราะห์ทางเคมี คุณสมบัติใน

ตารางที่1[14]: คุณสมบัติอื่นๆของยากลุ่ม STATINS ที่ไม่ใช่การลดระดับไขมันในเลือดโดยตรง (Non-lipid lowering effect)

- เพิ่มการทำงานของผนังหลอดเลือดในการหลั่ง Nitric Oxide (NO)
- เพิ่มการทำงานของผนังหลอดเลือดเกี่ยวกับการลดสาร Endothelin-1
- มีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant effects)
- ยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์ของกล้ามเนื้อเรียบ
- ยับยั้งการทำงานของเซลล์ Macrophage และการนำไขมันเข้าเซลล์
- ลดการหลั่งเอนไซม์ MMPs และ TFs อื่นๆ
- มีคุณสมบัติยับยั้งการแข็งตัวของเกร็ดเลือด
- ลดระดับ Fibrinogen โดยมีผลต่อการลด PAI-1

MMPs = macrophage metalloproteinase; NO= nitric oxide; PAI-1= platelet activator inhibitor-1; TFs = tissue factor.

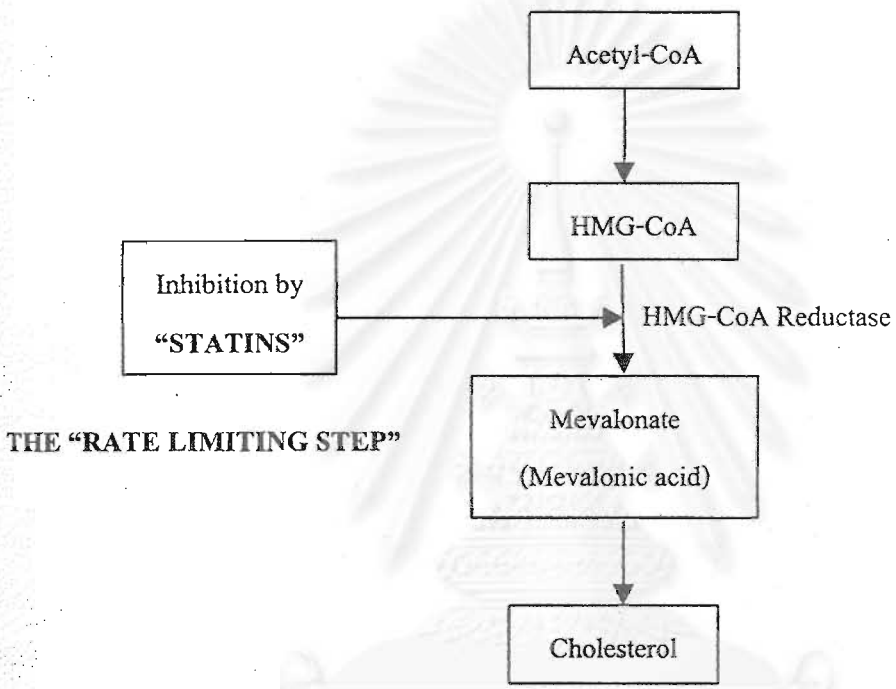
การเลือกใช้ยาตัวใดตัวหนึ่งในกลุ่ม STATINS มีข้อควรพิจารณาหลายประการ[15] ได้แก่ เป้าหมายในการลดระดับ LDL-C เศรษฐานะของผู้ป่วย และเป็นยาตัวที่มีผลการทดลองสนับสนุนว่าสามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบได้จริงในทางคลินิก ปัจจุบันยากลุ่มนี้ที่ได้รับการยอมรับจากคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) มี5ตัว ได้แก่ Pravastatin Fluvastatin Lovastatin Simvastatin และ Atorvastatin สำหรับในประเทศไทยคณะกรรมการอาหารและยายอมรับให้มีใช้ในประเทศ 4 ตัวคือ Pravastatin Fluvastatin Simvastatin และ Atorvastatin

กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้คือการยับยั้งแบบแข่งขันกับเอนไซม์ HMG-CoA Reductase ที่ตับ โดยยับยั้งการเปลี่ยน HMG-CoA ไปเป็น Mevalonate ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของกระบวนการชีวสังเคราะห์โคเลสเตอรอลในตับ เมื่อการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลถูกยับยั้ง เซลล์ตับจะปรับตัวโดยเพิ่มปริมาณตัวรับ LDL (LDL receptor) ที่ผิวเซลล์เพื่อรับ LDL จากกระแสเลือดมาย่อยสลายเป็นโคเลสเตอรอลจึงทำให้ระดับ LDL-C ในเลือดลดลง และการที่เซลล์ตับมีโคเลสเตอรอลไม่เพียงพอ ทำให้การสร้างและปลดปล่อย Very Low Density Lipoprotein (VLDL-C) จากตับลดน้อยลงด้วย ระดับไตรกลีเซอไรด์จึงลดลง ส่วนระดับ HDL-C อาจเพิ่มขึ้นเล็กน้อย[1,17,18] กลไกการออกฤทธิ์ดังแสดงในภาพที่1

ยาในกลุ่ม STATINS ที่ได้จากธรรมชาติมี 3 ตัวคือ Pravastatin Lovastatin และ Simvastatin สำหรับ Fluvastatin Cerevastatin และ Atorvastatin นั้นได้จากการสังเคราะห์ทางเคมี คุณสมบัติใน

การลดระดับไขมันในเลือดของยาแต่ละตัวจะมีความแตกต่างกัน[18,19] มีการศึกษาหลายการศึกษา[13,16,18,20] สนับสนุนว่าการใช้ STATINS ที่มีคุณสมบัติในการลดระดับไขมันได้มากกว่าเช่น Atorvastatin หรือ Simvastatin จะช่วยให้ผู้ป่วยลดระดับไขมันตามเกณฑ์ที่กำหนดได้มากกว่า

รูปที่1: กระบวนการชีวสังเคราะห์สารโคเลสเตอรอลและการออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์สารโคเลสเตอรอลโดยยากลุ่ม STATINS



Atorvastatin มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างจากยา STATINS ตัวอื่นๆ คือยาถูก Metabolize โดยผ่าน First Pass Effect แต่การเกิดกระบวนการดังกล่าวจะคงที่เมื่อได้รับยาขนาดที่สูง ระยะเวลาที่จะมีระดับยาสูงสุดในเลือด(Time to Maximum Plasma Concentration:T_{max}) อยู่ในช่วง 1-4 ชั่วโมง ระยะเวลาครึ่งชีวิต (Plasma half life) ประมาณ 14 ชั่วโมง ขึ้นกับขนาดของยาซึ่งยาวนานกว่า STATINS ตัวอื่นๆ[16] การศึกษาทางคลินิกพบว่า Atorvastatin สามารถลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 39-60 และลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ร้อยละ 19-37 เช่นการศึกษาของ Bakka A RG และคณะ[21] พบว่า Atorvastatin 20 มิลลิกรัมและ 80 มิลลิกรัม จะลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก Pitt B และคณะ[22] พบว่าการใช้ยา Atorvastatin 80 มิลลิกรัมต่อวัน จะลดการเกิด Ischemic Events ครั้งแรกได้อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.03$) เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ทำ Percutaneous Coronary Revascularization และลดอัตราตายรวมได้ ร้อยละ 23 ($p<0.001$) Schwartz GG และคณะ[23] พบว่า Atorvastatin 80 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดการเกิด Recurrent Ischemic Events ได้ร้อยละ 2.6 เมื่อเทียบกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 16 สัปดาห์

Koren MJ และคณะ[24] พบว่าการใช้ Atorvastatin จะลด LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP ATP II และมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์มากกว่าการใช้ Simvastatin Lovastatin หรือ Fluvastatin แม้ว่า Atorvastatin จะมีประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันได้ดีกว่า STATINS ตัวอื่น แต่การใช้ยาลดระดับไขมันต้องใช้ระยะเวลานานจึงจะเห็นผล ดังนั้นการประเมินประสิทธิผลของยาในการรักษาผู้ป่วยจึงขึ้นกับประสิทธิผลของการลดระดับไขมัน ความปลอดภัยจากอาการข้างเคียงหรืออาการอันไม่พึงประสงค์จากยา[25,26] ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย[27,28] และค่าใช้จ่ายด้านยาที่ผู้ป่วยหรือระบบสาธารณสุขจะต้องจ่ายในการรักษาพยาบาล

ในปัจจุบันการศึกษาความคุ้มค่าและประสิทธิผล (Cost Effectiveness) ของยา Atorvasatin ยังมีน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับ STATINS ตัวอื่น แต่คุณสมบัติในการลดระดับไขมันในเลือดที่ดีกว่า STATINS ตัวอื่นทำให้ Atorvastatin เป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับการรักษาผู้ป่วยทั้งชนิดการป้องกันปฐมภูมิ (Primary Prevention) และทุติยภูมิ (Secondary Prevention)[28] โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีการประกาศใช้แนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงของ NCEP ATP III เดือน พฤษภาคม 2544 เป็นฉบับล่าสุด ทำให้วงการแพทย์หันมาสนใจถึงประสิทธิผลและความคุ้มค่าในการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดมากขึ้นโดยเฉพาะกลุ่ม STATINS สำหรับประเทศไทยมีมูลค่าการนำยาเข้าของยากลุ่ม STATINS สูงถึง 500 ล้านบาทต่อปีและโรงพยาบาลหลายแห่งมีมูลค่าการใช้ยาจัดอยู่ในอันดับแรกๆของการจัดซื้อยา[17] ดังนั้นจึงมีการหาแนวทางเพื่อลดค่าใช้จ่ายด้านยาและคงประสิทธิผลในการลดระดับไขมันในเลือดให้เป็นไปตามเกณฑ์เป้าหมาย เช่นการใช้ Therapeutic Interchange ในกลุ่ม STATINS[30] การนำเอายาเม็ด STATINS ที่มีขนาดยาสูงกว่ามาใช้แทนยาเม็ดที่มีขนาดยาต่ำโดยใช้วิธีแบ่งเม็ดยารับประทาน[13,15] และรวมถึงการใช้ยา STATINS แบบวันเว้นวัน[31] ซึ่งวิธีการต่างๆเหล่านี้ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปเพื่อประเมินประสิทธิผลทั้งด้านค่าใช้จ่ายด้านยาและผลทางคลินิกในการลดระดับไขมันในเลือด

ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาแนวทางเลือกเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วยภาวะไขมันในเลือดผิดปกติประเภทโคเลสเตอรอลในเลือดสูงชนิดการป้องกันปฐมภูมิ เนื่องจากที่ผ่านมามีการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่สำคัญ 2 งานวิจัย คือ WOSCOPS[9] และ AFCAPS/TexCAPS[10] สนับสนุนการรักษาด้วยยาในกลุ่ม STATINS เพื่อลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ หรืออัตราตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจในอนาคตในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งยังไม่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อน แต่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ มีโรคเบาหวาน, ความดันเลือดสูง, มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจและเสียชีวิตก่อนวัยอันควร, การมีระดับ HDL-C ต่ำ(< 40 มก./ดล.) และปัจจัยด้านอายุ (เพศหญิงอายุ $\geq$ 55 ปี, เพศชาย อายุ $\geq$ 45 ปี) เป็นต้น โดยการเปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือดระหว่างการใช้

Atorvastatin 10 มิลลิกรัม ซึ่งบริหารยาแบบทุกวันกับ Atorvastatin 10 มิลลิกรัมซึ่งบริหารยาแบบวันเว้นวัน

สำหรับการศึกษาก่อนหน้านี้ Rindone และคณะ[32] ศึกษาผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยใช้ Lovastatin 20 มิลลิกรัมวันเว้นวัน พบว่าสามารถลดระดับ LDL-C และโคเลสเตอรอลรวมได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับค่าระดับไขมันพื้นฐาน Rindone และคณะ[33] ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยใช้ Fluvastatin 40 มิลลิกรัมวันเว้นวัน และ 20 มิลลิกรัมทุกวัน พบว่าผลการลดระดับ LDL-C และโคเลสเตอรอลรวมแตกต่างจากระดับไขมันพื้นฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการบริหารยาทั้งสองแบบ Jafari M และคณะ[34] ทำการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ Atorvastatin 10 มิลลิกรัมบริหารยาแบบทุกวันกับ Atorvastatin 10 มิลลิกรัมบริหารยาแบบวันเว้นวัน พบว่ามีประสิทธิผลในการลดระดับไขมันในเลือดไม่แตกต่างกันระหว่างการบริหารยาทั้งสองแบบ แต่จากการศึกษาที่ผ่านมามีข้อจำกัดหลายประการได้แก่ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีจำนวนน้อยเกินไปจึงอาจเกิด Type II error ได้ และผลการศึกษาติดตามเรื่องความร่วมมือในการใช้ยายังไม่มีการศึกษายืนยันแน่ชัด ในประเทศไทย ชุมพล เปี่ยมสมบูรณ์ และคณะ[35] ศึกษาผลการลดระดับไขมันในเลือดของยา Atorvastatin บริหารยาแบบวันเว้นวันในผู้ป่วยทั้งชนิดการป้องกันปฐมภูมิและทุติยภูมิ พบว่า Atorvastatin 10 มิลลิกรัม บริหารยาแบบวันเว้นวัน สามารถลดระดับโคเลสเตอรอลรวมได้ร้อยละ 23 ลดระดับ LDL-C ร้อยละ 30 และไตรกลีเซอไรด์ ร้อยละ 8 จากระดับไขมันพื้นฐาน ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาเปรียบเทียบเพื่อยืนยันประสิทธิผลการลดระดับไขมันของยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัมเนื่องจากคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาตัวนี้สามารถนำมาบริหารแบบวันเว้นวันได้ โดยใช้รูปแบบการวิจัยชนิด Randomize Double Blind Parallel Group และศึกษาติดตามผลด้านความร่วมมือในการใช้ยาและอาการข้างเคียงของยาซึ่งอาจจะเกิดขึ้น เพื่อนำผลการศึกษามาเป็นข้อมูลในการพิจารณาเลือกใช้ยารักษาผู้ป่วยให้เหมาะสมและคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ต่อไป

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์ทั่วไป

เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดระดับไขมันในเลือดด้วยยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง กับ Atorvastatin 10 มิลลิกรัมวันเว้นวัน ในผู้ป่วยภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงชนิดการป้องกันปฐมภูมิ

วัตถุประสงค์เฉพาะ

1. เปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยของระดับ โคเลสเตอรอลรวม, ไตรกลีเซอไรด์, LDL-C และการเพิ่มระดับ HDL-C ภายในกลุ่มเดียวกันก่อนและหลังได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

2. เปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยของระดับโคเลสเตอรอลรวม, ไตรกลีเซอไรด์, LDL-C และการเพิ่มระดับ HDL-C ระหว่างกลุ่มที่ใช้ Atorvastatin 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง กับ Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

3. ศึกษาผลด้านความปลอดภัยและความร่วมมือในการรักษาด้วยยาของผู้ป่วยที่ได้รับ Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยของระดับโคเลสเตอรอลรวม, ไตรกลีเซอไรด์, LDL-C และการเพิ่มระดับ HDL-C หลังได้รับยาในกลุ่ม Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง และกลุ่ม Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

2. ทราบประสิทธิผลของการลดระดับไขมันในเลือดจากการใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง เปรียบเทียบกับ Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

3. ทราบผลด้านความปลอดภัยและความร่วมมือในการรักษาด้วยยาของผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง กับ Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

4. เป็นข้อมูลส่วนหนึ่งในการตัดสินใจเลือกใช้ยาของแพทย์เพื่อให้คุ้มค่าทั้งทางเศรษฐานะของผู้ป่วยและประโยชน์ต่อการลดระดับไขมันในเลือดด้วยยาต่อไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

ปริทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคหลอดเลือดและหัวใจในประชากรไทย

โรคหลอดเลือดและหัวใจที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญที่สุดในประชากรไทยคือ การเสื่อมของผนังหลอดเลือดแดงที่เรียกว่า ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (Atherosclerosis) ทำให้หลอดเลือดแดงตีบหรืออุดตัน โดยเฉพาะโรคหลอดเลือดหัวใจ (Coronary Heart Disease) และโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) เป็นผลให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (Acute Coronary Syndrome) หรืออัมพาต ในปัจจุบันพบอุบัติการณ์ของโรคดังกล่าวสูงขึ้นเรื่อยๆและเป็นโรคเรื้อรังที่มีอันตรายต่อชีวิต และมีผลกระทบต่อเศรษฐกิจและสังคมอย่างมาก ทั้งในแง่ผลผลิตของประเทศที่ลดลง ค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลที่เพิ่มขึ้น และการเสียดุลการค้า เนื่องจากกระบวนการดูแลรักษาผู้ป่วยต้องใช้ยาและเครื่องมือราคาแพงที่ไม่สามารถผลิตได้ในประเทศ[36]

อุบัติการณ์ของโรคนี้ในประชากรไทยสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงต่างๆดังที่ทำการศึกษาระยะยาวในพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย (EGAT Study)[1] พบว่าสาเหตุจากความดันโลหิตสูง เบาหวาน ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติและการสูบบุหรี่เป็นปัจจัยสำคัญต่อการป่วยและเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจในคนไทยในอัตรา 0.8 คนต่อ 1000 คน[1,36] แต่อุบัติการณ์ดังกล่าวยังต่ำกว่าในประเทศแถบตะวันตก จากการศึกษาพบว่าระดับไขมันในเลือด (โคเลสเตอรอลรวมและ LDL-C)ไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราตายโดยรวม (Total Mortality) อัตราตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular Mortality) อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (Coronary Artery Disease) และอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (Cerebrovascular Accident) ขณะที่ในประชากรไทยระดับไตรกลีเซอไรด์จะสัมพันธ์กับอัตราตายโดยรวมและอัตราตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (RR) ที่ 95%CI เท่ากับ 1.19(0.99-1.42) และ1.15(0.71-1.86) ตามลำดับ แต่ความสัมพันธ์แบบผกผันที่เห็นได้ชัดและมีนัยสำคัญทางสถิติคือ ความสัมพันธ์ของระดับ HDL-C กับอัตราตายโดยรวม และอัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด[1]

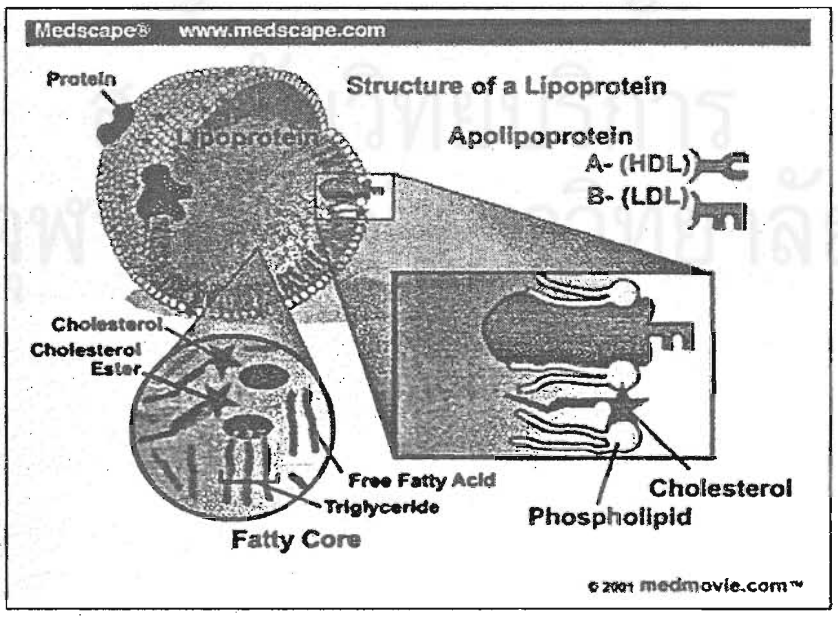
ถึงแม้ว่าระดับ โคเลสเตอรอลรวม และ LDL-C จะแสดงว่าไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับอัตราตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ แต่ประชากรชาวไทยมีความชุกของภาวะไขมันในเลือดผิดปกติเพิ่มขึ้นจากการศึกษาโดยสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส)[37] ในปี2534-2535 พบ

ว่าความชุกของภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง (>200mg/dl) ในประชากรอายุ 15 ปีขึ้นไปโดยใช้ประชากรโลกเป็นฐาน พบว่าผู้หญิงมีความชุกสูงกว่าผู้ชายเกือบเท่าตัว คือเพศชายร้อยละ9.3 เพศหญิงร้อยละ14.2 และความชุกเพิ่มขึ้นตามอายุโดยประชากรในภาคใต้มีความชุกสูงกว่าภาคอื่นๆ (ยกเว้นกรุงเทพมหานครไม่มีผลตรวจเลือด) จากการสำรวจของ National Health Exam Survey ครั้งที่ 2 (NHES II) ปี 2539-2540[38] พบว่าปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดและหัวใจในประชากรไทยกลุ่มอายุ 13-59 ปีทุกภาคทั่วประเทศ ได้แก่ โรคความดันเลือดสูง ร้อยละ 17.2 ของกลุ่มตัวอย่าง โรคเบาหวาน ร้อยละ 9.28 และมีระดับโคเลสเตอรอลในเลือดสูง ร้อยละ 36.3 (เป็นเพศชาย ร้อยละ 16.8 และเพศหญิง ร้อยละ 19.5) กำลังเพิ่มมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับผลการสำรวจ National Health Exam Survey ครั้งที่ 1 (NHES I) ปี 2534-2535 ซึ่งสะท้อนให้เห็นว่าในอีก 10 ปีข้างหน้าโรคหลอดเลือดและหัวใจจะยังคงเป็นสาเหตุการตายอันดับต้นๆในประชากรไทย ทั้งนี้อาจเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงจากสังคมชนบทไปสู่สังคมอุตสาหกรรมมากขึ้นนั่นเอง

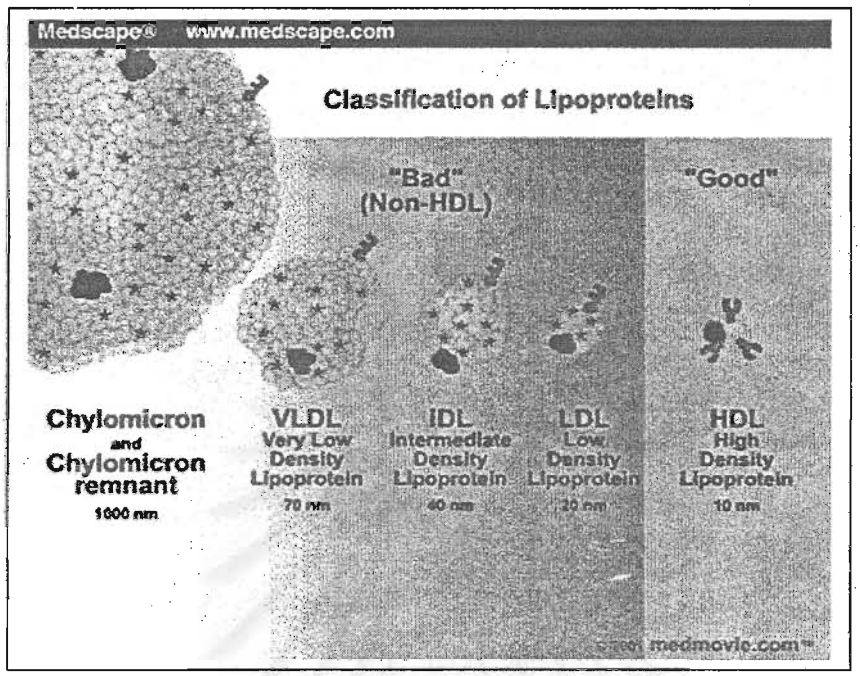
การสังเคราะห์ไลปิดและไลโปโปรตีน [39-41]

ไขมันในร่างกายประกอบด้วย โคเลสเตอรอล, ไตรกลีเซอร์ไรด์ และฟอสโฟไลปิด โดยจะรวมตัวกับโปรตีนที่เรียกว่า อะโปไลโปโปรตีน (Apolipoprotein) เข้าสู่ระบบหมุนเวียนเลือด เรียกว่าไลโปโปรตีน (Lipoprotein) โครงสร้างของไลโปโปรตีนดังแสดงในรูปที่2[38]

รูปที่2[39] : โครงสร้างของไลโปโปรตีน



รูปที่3[39]: ชนิดของไลโปโปรตีน



ไลโปโปรตีนแบ่งออกได้เป็น 5 ชนิด ดังนี้

ตารางที่2[40]: ชนิดและคุณสมบัติของไลโปโปรตีน

Categories	Composition	Origin
1.Chylomicrons	Exogenous/Dietary triglycerides	Gut
2.Very low density lipoprotein (VLDL)	Triglycerides	Liver
3.Intermediate density lipoprotein (IDL)	Cholesterol ester & Triglycerides	VLDL/HDL catabolism
4.Low density lipoprotein (LDL)	Cholesterol	VLDL catabolism
5.High density lipoprotein (HDL)	Cholesterol	Liver,Gut

- **ไคโลไมครอน (Chylomicron):** เป็นไลโปโปรตีนขนาดใหญ่ที่สุดสร้างที่เยื่อบุลำไส้เล็กทำหน้าที่ขนถ่ายไตรกลีเซอไรด์ซึ่งได้มาจากอาหารเข้าสู่ระบบน้ำเหลืองและกระแสเลือด ไคโลไมครอนจะรับ Apo C และ Apo E จาก HDL ไขมันไตรกลีเซอไรด์ในไคโลไมครอนจะถูกเอนไซม์ Lipoprotein lipase (LPL) ที่อยู่ในเซลล์ผนังหลอดเลือด (endothelial cell) ย่อยเป็นกรดไขมันอิสระเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมัน เหลือเป็น Chylomicron remnants ที่มีสัดส่วนของโคเลสเตอรอลเพิ่มขึ้นและเข้าสู่ตับที่ receptor โดยอาศัย Apo E หรือ Apo B-48 เป็นตัวนำเข้าตับ เพื่อสลายโคเลสเตอรอลออกมาเป็น VLDL ต่อไป

- **Very Low Density Lipoprotein: VLDL** เป็นไลโปโปรตีนที่ขนาดเล็กกว่าไคโลไมครอนและส่วนใหญ่สร้างที่ตับ อัตราการสร้าง VLDL ของตับขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่างเช่น ระดับของอินสุลิน ปริมาณไขมันของร่างกาย ปริมาณคาร์โบไฮเดรทในอาหาร VLDL ที่สร้างขึ้นจะถูกปล่อยเข้าสู่กระแสเลือด ซึ่ง VLDL จะรับ Apo E จาก HDL เช่นกัน เมื่อเคลื่อนไปตามกระแสเลือด ไตรกลีเซอไรด์ใน VLDL ก็จะถูกเอนไซม์ LPL ของเซลล์ผนังหลอดเลือด ย่อยสลายให้ปริมาณและขนาดของไตรกลีเซอไรด์ลดลงกลายเป็น IDL

- **Intermediate Density Lipoprotein: IDL** เป็นผลมาจากการย่อยสลายของ VLDL ด้วย LPL ปริมาณครึ่งหนึ่งของ IDL จะเข้าสู่เซลล์ของตับที่ receptor โดยอาศัย Apo E ส่วนอีกครึ่งหนึ่งจะเปลี่ยนสภาพเป็น LDL

- **Low Density Lipoprotein: LDL** เป็นผลมาจากการเปลี่ยนสภาพของ IDL ซึ่งเป็นพาหะสำคัญในการขนส่งโคเลสเตอรอลจากตับไปยัง Peripheral tissue โดยอาศัย LDL-receptor ที่ผิวเซลล์ เมื่อเข้าเซลล์แล้วจะถูกย่อยโดย Lysosome จาก Cholesterol ester เป็นโคเลสเตอรอลอิสระและน้ำ โดยโคเลสเตอรอลที่ได้จะนำไปใช้ในการสร้างฮอร์โมน เซลล์เมมเบรน แม้ว่าเซลล์หลายชนิดในร่างกายมี LDL-receptor แต่พบว่าตับเป็นอวัยวะที่มี LDL-receptor จำนวนมาก และเป็นอวัยวะที่สำคัญในการกำจัด LDL-C ในแต่ละวัน LDL-C ร้อยละ70-80 จะถูกขจัดโดย LDL receptor pathway ที่เหลือถูกกำจัดโดย scavenger cell pathway คือ Macropharge ซึ่งจะมีบทบาทในการกำจัด LDL-C เมื่อมี LDL-C ในเลือดสูง

- **High Density Lipoprotein :HDL** เป็นไลโปโปรตีนที่มีขนาดเล็กที่สุด สร้างโดยเซลล์ตับ การสร้าง HDL อาจเร่งโดยการออกกำลังกาย การใช้ยาบางอย่าง งดเว้นการดื่มสุรา HDL-C จะมีบทบาทในการลดโคเลสเตอรอลจากเนื้อเยื่ออื่นๆ และทำให้ปัจจัยเสี่ยงการเกิด CHD ลดลง ดังนี้

- เป็นตัวให้ Apo C แก่ไคโลไมครอน ซึ่งตัว Apo C-II เป็นตัวเร่งการทำงานของ LPL
- เป็นตัวให้ Apo E แก่ไคโลไมครอนและ VLDL ซึ่งการรวมตัวของไลโปโปรตีนกับ receptor ที่ตับต้องอาศัย Apo E
- เป็นตัวที่ทำให้ Lecithin Cholesterol Acyl Transferase Enzyme: LCAT ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนโคเลสเตอรอลอิสระให้เป็น Cholesterol ester (CE) แล้วส่งให้ไลโปโปรตีนตัวอื่น โดยอาศัย Cholesterol Ester Transfer Protein: CETP ส่งให้ตับทำลายและขับออกทางน้ำดีในสภาพ neutral sterol

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติและการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง[39-42]

ภาวะที่ร่างกายมีความผิดปกติของไขมันสามารถเรียกได้หลายอย่างตามนิยาม เช่น ภาวะที่ร่างกายมีโคเลสเตอรอลสูงอย่างเดียวอาจเรียกว่า **Hypercholesterolemia** หากมีไตรกลีเซอไรด์สูงร่วมด้วยอาจเรียกรวมว่า **Hyperlipidemia** ปัจจุบันคำที่ให้คำจำกัดความได้ชัดเจนถ้าร่างกายมีภาวะไขมันผิดปกติหลายๆตัวทั้ง LDL, TG สูงและ HDL ต่ำ คือคำว่า **Dyslipoproteinemia** ภาวะนี้เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง

ตารางที่3:การจำแนกสภาวะของระดับไขมันในเลือดสูง

ชนิดของไขมันในเลือดสูง	ชนิดของไลโปโปรตีนที่เพิ่มขึ้น	
	ไลโปโปรตีน	ชนิดไขมันที่เพิ่มขึ้น
Type 1	ไคโลไมครอน	ไตรกลีเซอไรด์
Type 2a	LDL	โคเลสเตอรอล
Type 2b	LDL และ VLDL	โคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์
Type 3	Chylomicron remnants และ IDL	ไตรกลีเซอไรด์และโคเลสเตอรอล
Type 4	VLDL	ไตรกลีเซอไรด์
Type 5	VLDL และ ไคโลไมครอน	ไตรกลีเซอไรด์และโคเลสเตอรอล

การเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งมีจุดเริ่มต้นจากการสะสมของ LDL-C บริเวณผนังหลอดเลือดแดง LDL-C เข้าสู่หลอดเลือดแดงในชั้น intima แล้วถูกเปลี่ยนเป็น Oxidized LDL ต่อมา Macrophage กลืนกิน Oxidized LDL และกลายสภาพเป็น Foam cell ซึ่งมี CE สะสมอยู่ภายใน นอกจากนี้ Oxidized หรือ modified LDL และ Macrophage ดังกล่าวจะสร้างอนุมูลอิสระ

(free radicals) และสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือด (Inflammatory cytokines และ chemokines) ตลอดจน growth factors ต่างๆที่ทำอันตรายต่อเซลล์ผนังหลอดเลือด และเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ (Smooth muscle cells) ทำให้มีการเคลื่อนตัวและเพิ่มจำนวน (Proliferation) ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้สร้าง Antibody ต่อ Oxidized LDL และมีการเกาะกลุ่มของลิ่มเลือดมากขึ้น (Hypercoagulability) และทำให้หน้าที่ของเซลล์ผนังหลอดเลือดผิดปกติไป หน้าที่ปกติของเซลล์ผนังหลอดเลือด ได้แก่ ควบคุมอัตราการไหลของเลือดโดยการขยายและหดตัวของหลอดเลือด, ควบคุมการเจริญและเพิ่มจำนวนเซลล์ของผนังหลอดเลือด (Angiogenesis), ควบคุมปริมาณสารในเลือดและเนื้อเยื่อโดยควบคุมการขนถ่ายสารหรือเซลล์ชนิดต่างๆระหว่างเลือดและเนื้อเยื่อ, มีหน้าที่เปลี่ยนแปลงและควบคุมการหลั่งสารบางชนิดเพื่อคุม tone ของหลอดเลือด, สร้างสารที่ทำให้เกิดการหดและขยายตัวของหลอดเลือด (Vasoconstrictors, Vasodilators) รวมถึงควบคุมกระบวนการเกาะกลุ่มของลิ่มเลือด (Coagulation และ Fibrinolysis) เมื่อมีปัจจัยต่างๆมาส่งเสริมทำให้หลอดเลือดเกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง โดยเริ่มต้นตั้งแต่ การเกิดเพียง Fatty Streak และพัฒนาเป็น Advance Atheromatic Plaque ซึ่งอาจพัฒนาต่อไปเป็น Fibrous Plaque หรือ Unstable Plaque (ดังรูปที่4) หากยังไม่ได้รับการแก้ไขจะทำให้รอยโรคบริเวณหลอดเลือดขยายกว้างขึ้นจนทำให้เกิดอาการของโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันหรือเรื้อรังในเวลาต่อมา

กระบวนการเกิด Endothelial Dysfunction มีองค์ประกอบดังนี้

1. **Endothelial Injury**

ส่วนใหญ่จะเป็นสาเหตุที่รุนแรง เช่นการใช้สายสวนติดลูกโป่งสวนหลอดเลือดเพื่อรักษาการอุดตันในหลอดเลือด ภาวะอันตรายจากการใช้แสงเลเซอร์ การปลูกถ่ายอวัยวะ หรือการได้รับรังสี กระบวนการเหล่านี้จะทำให้เกิดภาวะเซลล์ผนังหลอดเลือดขาดเลือด ซึ่งจะทำให้เกิดการขาดออกซิเจน และมีอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้น กระตุ้นการเปลี่ยน LDL เป็น Oxidized LDL

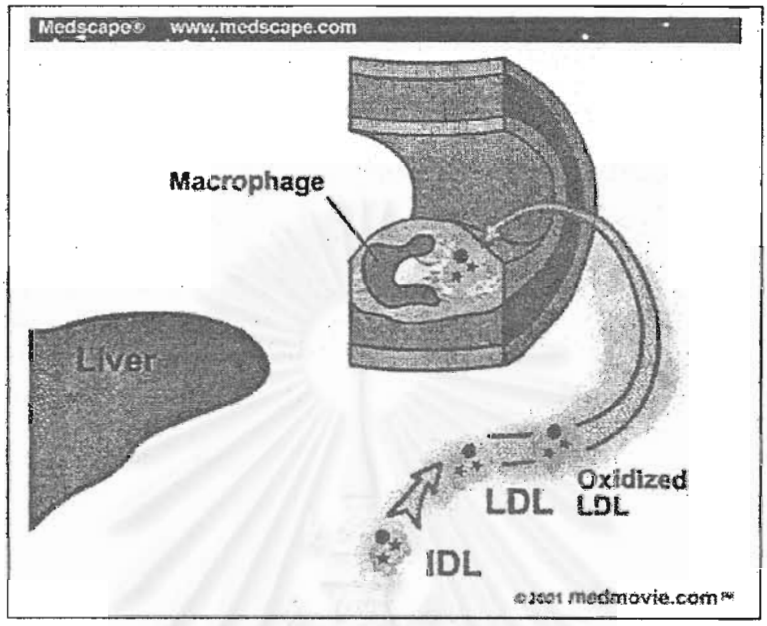
2. **Endothelial Dysfunction ที่สัมพันธ์กับภาวะไขมันในเลือดสูง**

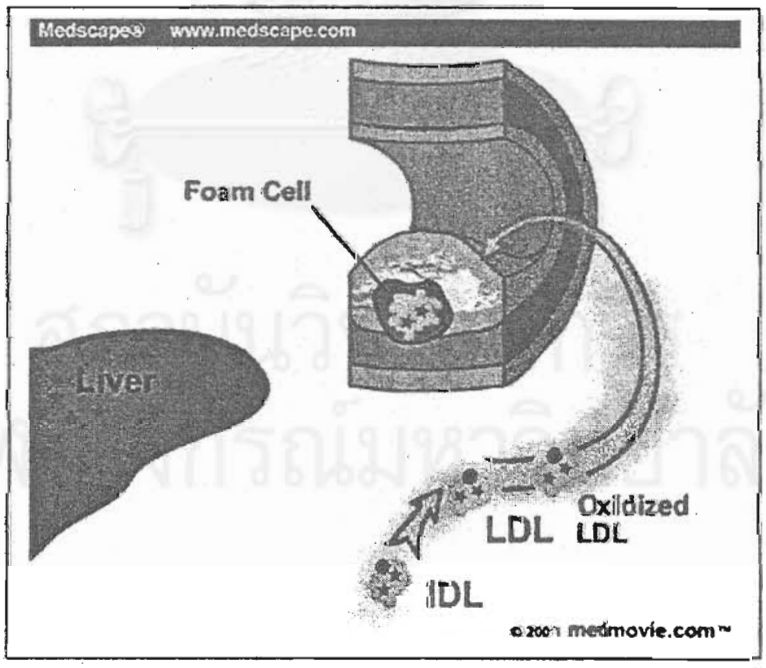
ภาวะไขมันผิดปกติในร่างกายโดยเฉพาะการที่มี LDL-C ในเลือดสูง พบว่าทำให้การสร้าง Nitric Oxide (NO) ลดลงและมีประสิทธิภาพที่ผิดปกติด้วย เนื่องจาก NO เป็นสารที่มีหน้าที่ป้องกันไม่ให้เกิดหลอดเลือดแดงแข็ง โดยป้องกันไม่ให้Monocyte, Leukocyte เกาะติดผนังหลอดเลือด ป้องกันไม่ให้เกร็ดเลือดทำหน้าที่มากเกินไป ลด tone ของหลอดเลือด และลดการซึมผ่านได้ (Permeability) ของสารต่างๆ ฉะนั้นการยับยั้ง NO synthase III (NOS III) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการสร้าง NO จึงมีผลไปเร่งการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง

3. **Endothelial Dysfunction ที่สัมพันธ์กับ Hemodynamic**

การเปลี่ยนแปลงทาง Hemodynamic ที่รุนแรงเกินไปเช่น ความดันเลือดที่สูงขึ้นอย่าง

รูปที่4[39] :Atherosclerotic vessel





รวดเร็ว ทำให้ผนังหลอดเลือดหนาตัว ในชั้น Tunica intima ทำให้มีการสะสมของไขมันในหลอดเลือดเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ Monocyte มาเกาะติดผนังหลอดเลือดได้ง่ายและเป็นจุดเริ่มต้นของการเกิด Atherosclerotic Plaques

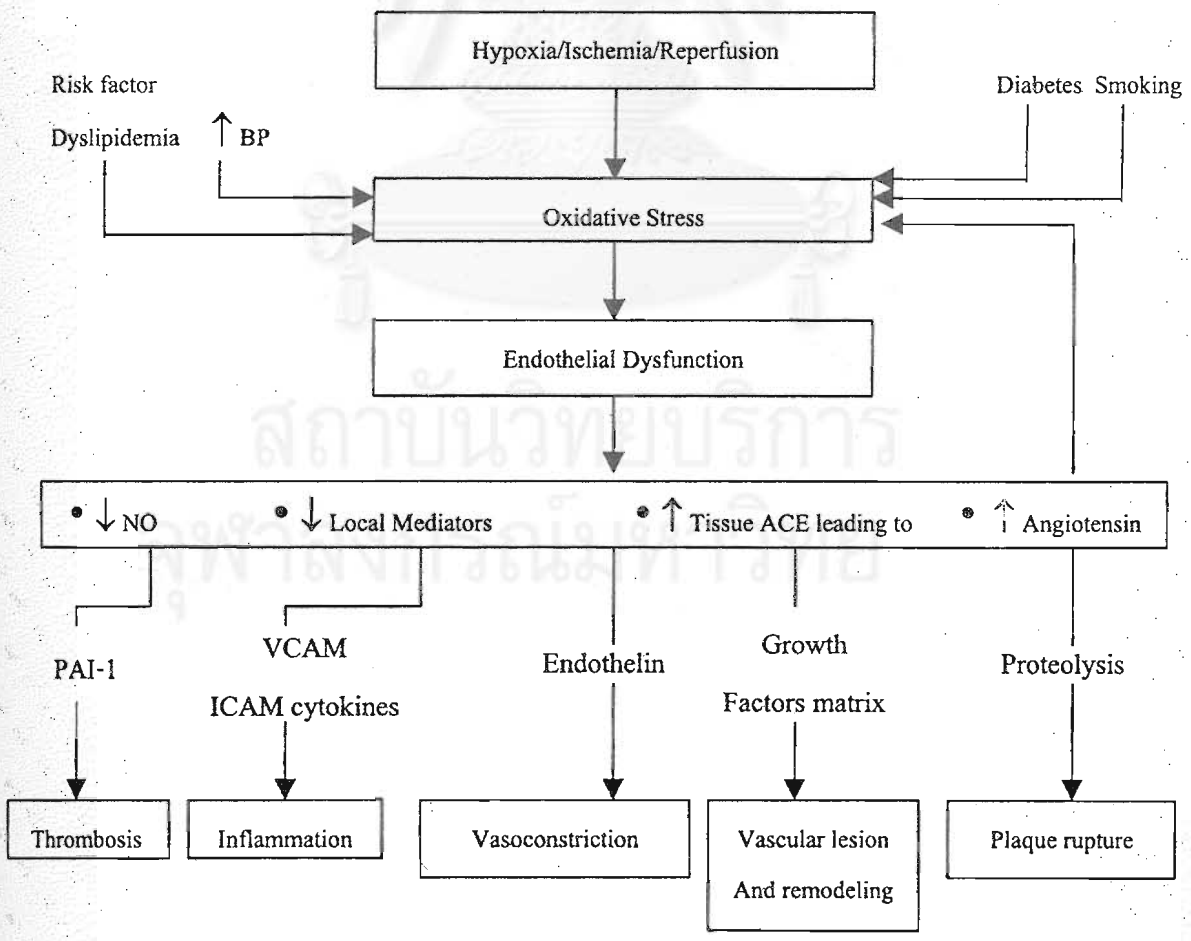
4. Endothelial Dysfunction และภาวะเบาหวาน

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงทำให้เซลล์ผนังหลอดเลือดเปลี่ยนแปลง ลดการสร้าง Prostacyclin (PGI_2) ซึ่งเป็นสารที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัวและป้องกันการเกาะตัวของเกล็ดเลือด Platlet adhesion plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) ลดลง ทำให้เกิด Thrombus ได้ง่ายขึ้น และภาวะน้ำตาลสูงทำให้ Oxidized LDL เปลี่ยนโครงสร้างเกิดพยาธิสภาพได้มากขึ้น

5. Endothelial Dysfunction กับการติดเชื้อ

การติดเชื้อเรื้อรังในหลอดเลือด มีความสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดแดงตีบหรืออุดตันเนื่องจากพบว่าการติดเชื้อแบคทีเรียบางชนิด เช่น *Clamydia pneumoniae, H. pylori* หรือเชื้อ *Herpes Simplex Virus* มีผลทำให้เกิดกระบวนการอักเสบและอาจมีผลต่อการทำหน้าที่ของเซลล์ผนังหลอดเลือดผิดปกติ

แผนภูมิที่1[42]:ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดความผิดปกติที่ผนังหลอดเลือด



ปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

Elisaf M. (2001)[43] ได้รวบรวมปัจจัยเสี่ยงและเสนอการแบ่งชนิดของปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ เป็น 3 ประเภท คือ

1. ปัจจัยเสี่ยงจากพฤติกรรมการบริโภคและวิถีการดำเนินชีวิตประจำวัน (Lifestyle) ได้แก่ การบริโภคไขมันอิ่มตัวหรืออาหารที่มีพลังงาน(แคลอรี)สูง, การสูบบุหรี่หรือการสูดดมควันบุหรี่จัดๆ, การดื่มแอลกอฮอล์เกิน 30 กรัม/วันในผู้ชาย และเกิน 20 กรัม/วันในผู้หญิง รวมถึงการไม่ออกกำลังกายซึ่งจะส่งผลต่อน้ำหนักตัว,ไขมันสะสมและความดันเลือดผิดปกติได้
2. ปัจจัยเสี่ยงด้านชีวเคมีและสรีรวิทยาเฉพาะบุคคลที่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ (Biochemical or physiological characteristics modifiable) ได้แก่ การมีโคเลสเตอรอลรวมสูง, ความดันเลือดสูง, HDL-C ต่ำ, โรคเบาหวาน, ผู้ป่วยอ้วน(BMI>30kg/m^2) และรวมถึงปัจจัยที่ช่วยในการแข็งตัวของเลือด เช่น Fibrinogen
3. ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ (Personal characteristic; Non-modifiable) ได้แก่ อายุ, เพศ, ประวัติครอบครัว, ประวัติการเจ็บป่วยในอดีตเกี่ยวกับโรคหลอดเลือดหัวใจ

จากปัจจัยเสี่ยง 3 กลุ่มดังกล่าว National Cholesterol Education Programe (NCEP), National Heart, Lung and Blood Institute (NHBI) และ National Institutes of Health (NIH) เสนอปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจเพื่อนำมาใช้ประเมินระดับ LDL-C ที่เหมาะสมของแต่ละคน ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่4[5]: ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

ปัจจัยเสี่ยงเชิงบวก (Positive Risk Factor)

- อายุ (เพศชายที่มีอายุ≥45ปี,หญิงที่มีอายุ ≥ 55ปี หรือผู้ที่ประจำเดือนหมดก่อนวัยอันควรและไม่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนชดเชย)
- ประวัติคนในครอบครัวเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อนวัยอันควร (เกิดในญาติสายตรงที่เป็นเพศชายเช่น บิดา,พี่ชายหรือน้องชายก่อนวัย 55 ปีและเกิดในญาติสายตรงที่เป็นเพศหญิงเช่นมารดา,พี่สาวหรือน้องสาวก่อนวัย 65 ปี)
- ปัจจุบันยังคงสูบบุหรี่
- ความดันเลือดสูง (BP ≥140/90 mmHg หรือผู้ที่รับประทานยาลดความดันเลือดสูง)
- ระดับ HDL-C ต่ำ (< 40 มก./ดล.)

ปัจจัยเชิงลบ (Negative Risk Factor)

- ระดับ HDL-C สูง ($\geq$ 60 มก./ดล.)

ใน NCEP II นั้นเคยกำหนดให้โรคเบาหวานเป็นปัจจัยเสี่ยงข้อหนึ่งแต่ใน NCEP III ได้ตัดโรคเบาหวานออก ทั้งนี้เพราะผู้ป่วยเบาหวานถือว่ามีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเทียบเท่ากับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่มีโอกาสที่จะเกิดโรคนี้ซ้ำรุนแรงขึ้น นอกจากปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญดังกล่าวแล้วยังมีปัจจัยเสี่ยงที่มีการศึกษาเพิ่มเติมอีกมากมายแต่ยังไม่มีผลสรุปที่ชัดเจนดังรวบรวมไว้ในตารางที่ 5[43]

ตารางที่ 5[43]: ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเพิ่มเติม

- ภาวะ Left Ventricular Hypertrophy (LVH)
- ภาวะ Hyperhomocysteinaemia
- การเพิ่มสูงขึ้นของ Lipoprotein (a)
- ภาวะ Hypertriglyceridemia
- ภาวะ Thrombogenicity และ Fibrinolytic activity ผิดปกติ
- ภาวะ Oxidative Stress
- การมี C-reactive protein เพิ่มขึ้น

- ภาวะ Left Ventricular Hypertrophy (LVH): คือการมี ขนาดของหัวใจห้องล่างซ้ายโตมากกว่า 131 กรัม/เมตร^2 ของพื้นที่ผิวร่างกายในเพศชายและมากกว่า 100 กรัม/เมตร^2 ในเพศหญิง ทำให้หัวใจมีปริมาตรและความดันเพิ่มขึ้น อุบัติการณ์ดังกล่าวจะเพิ่มขึ้นตามอายุ ความดันเลือด และน้ำหนักตัวของผู้ป่วย

- ภาวะ Hyperhomocysteinaemia : การศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า การเพิ่มขึ้น ของระดับ Homocysteine (> 15 มิลลิโมล/ลิตร) เป็นปัจจัยอิสระที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ การขาดโฟเลท วิตามินบี 12 และ วิตามินบี 6 สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับ Homocysteine แต่ยังคงต้องมีการศึกษายืนยันเพิ่มเติมในการทำนายการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจจากระดับ Homocysteine

- การเพิ่มสูงขึ้นของ Lipoprotein (a): บทบาทของ Lp(a) ที่เพิ่มขึ้นกับการเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจ ยังคงไม่ชัดเจน บางการศึกษาพบว่า Lp(a) ที่มากกว่า 30 มก./ดล. เป็นปัจจัยอิสระต่อการเกิด Restenosis after balloon angioplasty หรือ Saphenous Vein bypass graft

disease และ Cardiac Allograft Vasculopathy ได้ แต่ก็ยังไม่มีการศึกษายืนยันว่าการลดระดับ Lp(a) จะลดอุบัติการณ์ดังกล่าว

- ภาวะ Hypertriglyceridemia: การมีระดับ ไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้น ไม่มีการศึกษาระบุชัดเจนว่า เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ แต่การมีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงจะสัมพันธ์กับการมีระดับ HDL-C ต่ำและ Small dense LDL เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจควรรักษาระดับไตรกลีเซอไรด์ให้อยู่ในระดับปกติด้วย

- ภาวะ Thrombogenicity และ Fibrinolytic activity ผิดปกติ: จากการศึกษา Bezafibrate Infraction Prevention (BIP) Study ชี้ให้เห็นว่าหากระดับ plasma fibrinogen ลดลงจะลดอัตราการตายจากโรคหัวใจ และ Ischemic Stroke ได้ การลดระดับ plasma fibrinogen ทำได้โดย งดสูบบุหรี่, ออกกำลังกาย, ลดน้ำหนัก, ดื่มอัลกอฮอล์ในระดับที่เหมาะสม และรวมถึงการใช้ยาในกลุ่ม Fibrate นอกจากนี้ การเพิ่มขึ้นของ Factor VII, Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) และ เพิ่มการเกาะกลุ่มกันของเกร็ดเลือดจะมีส่วนสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

- ภาวะ Oxidative Stress: การมีอนุมูลอิสระในร่างกายมีผลเพิ่มการเกิด Oxidize LDL-C และมีผลต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง การศึกษาถึงการใช้สารต้านอนุมูลอิสระ เพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจ ยังต้องมีการศึกษาต่อไป แต่ในปัจจุบันการสนับสนุนให้รับประทานอาหารที่มีสารต้านอนุมูลอิสระเช่น Mono Unsaturated fatty acids (เช่น Flavonoids) ซึ่งพบใน ไวน์แดง, ผักผลไม้และ ชา จะช่วยลดภาวะ Oxidative Stress ได้

- การมี C-reactive protein เพิ่มขึ้น: ในปัจจุบันทราบว่า การเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งเกิดจากกระบวนการอักเสบของหลอดเลือด ฉะนั้นการมี Inflammation Marker เช่น C-reactive protein เพิ่มขึ้น จึงมีส่วนทำนายการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้อย่างแม่นยำ

แนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ตาม NCEP ATP III [20,44]

ในปี 1988 National Cholesterol Education Program ได้จัดสร้างแนวทางการรักษาสำหรับภาวะไขมันในเลือดสูงสำหรับผู้ใหญ่เรียกว่า Adult Treatment Panel I (ATP I) ขึ้นเป็นครั้งแรกโดยมีเป้าหมายหลักในการรักษาผู้ป่วยประเภทการป้องกันชนิดปฐมภูมิ (Primary Prevention) ต่อมาในปี 1993 ได้ปรับปรุงเป็น ATP II ซึ่งมุ่งเน้นการดูแลผู้ป่วยทั้งชนิดการป้องกันปฐมภูมิและทุติยภูมิ (Secondary Prevention) ในปัจจุบัน แนวทางการรักษาฉบับล่าสุดเป็นฉบับที่ 3 (ปี ค.ศ. 2001) โดยแนวทางฉบับนี้ได้รวบรวมข้อมูลจากการศึกษาที่มีหลักฐานรองรับมากขึ้น แต่เป้าหมายหลักของแนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงฉบับนี้ยังคงกำหนดให้ LDL-C เป็นเป้าหมายหลักและเป็นเกณฑ์ในการตัดสินการรักษาเช่นเดียวกับ ATP II [12,13]

ตารางที่ 6[45]: การจัดแบ่งระดับของ LDL-C, Total Cholesterol และ HDL-C (มก./ดล.) ตาม NCEP ATP III

LDL Cholesterol (LDL-C)	
< 100	Optimal
100-129	Near Optimal / Above Optimal
130-159	Borderline high
160-189	High
≥ 180	Very High
Total Cholesterol (TC)	
< 200	Desirable
200-239	Borderline high
≥ 240	High
HDL Cholesterol (HDL-C)	
< 40	Low
≥ 60	High

สำหรับเภสัชกรการดูแลผู้ป่วยภาวะไขมันในเลือดสูงตามแนวทางการรักษา NCEP ATP III นั้น McKenney JM [45] ได้เสนอขั้นตอนการตัดสินใจดูแลรักษาเพื่อการบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยเป็น 6 ขั้นตอน คือ

ขั้นที่ 1: ประเมินระดับไขมันพื้นฐาน(Lipid Profile) ของผู้ป่วย (ทั้ง Total Cholesterol, Triglyceride, HDL-C และ LDL-C) ดังตารางที่ 6[44]

ขั้นที่ 2: ประเมินและจัดแบ่งผู้ป่วยตามปัจจัยเสี่ยงที่อาจก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งตามตารางที่ 4

ขั้นที่ 3: วางแนวทางการรักษาและเป้าหมายของการรักษาของผู้ป่วยแต่ละรายดังตารางที่ 7

ขั้นที่ 4: เริ่มต้นการรักษาด้วยการเปลี่ยนแปลงวิถีการดำเนินชีวิต (Therapeutic Lifestyle Change)

ขั้นที่ 5: หากการรักษาด้วยการเปลี่ยนแปลงวิถีการดำเนินชีวิตไม่ได้ผลจึงเริ่มการรักษาด้วยยาที่เหมาะสม

ขั้นที่ 6: พิจารณาปัจจัยอื่นๆที่อาจส่งผลต่อการควบคุมระดับไขมันในเลือด

ตารางที่ 7 [44]: ระดับ LDL-C เป้าหมาย (LDL-C goals) ระดับ LDL-C ที่ควรเริ่มรักษาด้วยการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต (Therapeutic Lifestyle Change) และระดับ LDL-C ที่ควรเริ่มให้การรักษาด้วยยาโดยจำแนกตามผู้ป่วยแต่ละประเภท

ประเภทของความเสี่ยง (Risk Category)	LDL-C goal (มก./ดล.)	ระดับ LDL-C ที่ควรเริ่มการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต (มก./ดล.)	ระดับ LDL-C ที่ควรเริ่มรักษาด้วยยา (มก./ดล.)
♦ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจหรือผู้ที่มีความเสี่ยงเทียบเท่ากับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ (รวมทั้งผู้ที่ไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจแต่มี 10 years risk for CHD > 20%)	< 100	≥ 100	≥ 130 (100-129 อาจให้ยาได้ตามความเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย)
♦ ผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป (10 years risk for CHD ≤ 20%)	< 130	≥ 130	กรณี 10-years risk for CHD 10-20%: ≥ 130 กรณี 10-years risk for CHD < 10%: ≥ 160
♦ ผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยง 0-1 ข้อ	< 160	≥ 160	≥ 190 (160-189: อาจให้ยาได้ตามความเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย)

จากการประเมินและจัดแบ่งผู้ป่วยตามความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเพื่อกำหนดระดับ LDL-C ที่ควรเริ่มปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต และ LDL-C เป้าหมาย สามารถแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มดังนี้

1. ผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจ (CHD) หรือผู้ที่มีความเสี่ยงเทียบเท่ากับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ (CHD risk equivalent) จัดเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่

- ผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งอื่น (Other Clinical Forms of Atherosclerotic Disease) เช่นสมองขาดเลือดชั่วคราว (Transient Ischemic Attack: TIA), โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (Peripheral Arterial Disease: PAD), หลอดเลือดแดงที่ท้องโป่งพอง (Abdominal Aortic Aneurysm)
- ผู้ป่วยเบาหวาน
- ผู้ป่วยที่ยังไม่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่มีปัจจัยเสี่ยงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ข้อ และมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดภายใน 10 ปี (10-year risk for CHD) มากกว่าร้อยละ 20 โดยดูจาก Framingham score ประเมินจากภาคผนวก ก

2. ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไปและมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดภายใน 10 ปี (10-year risk for CHD) น้อยกว่าร้อยละ 20 จัดเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลาง ประเมิน 10-year risk for CHD จากภาคผนวก ก

3. ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงน้อยกว่า 2 ข้อ (0-1 ข้อ) จัดเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ

การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ[44]

การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยกลุ่มที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจ (CHD) หรือผู้ที่มีความเสี่ยงเทียบเท่ากับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ (CHD risk equivalent) มีวัตถุประสงค์เพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดแดงตีบซ้ำ เรียกว่า **การป้องกันทุติยภูมิ (Secondary Prevention)** ควรเริ่มให้การรักษาผู้ป่วยด้วยการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตโดยการควบคุมอาหาร ออกกำลังกาย และลดน้ำหนัก แต่หากพบว่ามี LDL-C เริ่มต้นที่มากกว่า 130 มก./ดล. มักจะไม่สามารถลดระดับ LDL-C ให้ได้ตามเป้าหมายโดยการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตเพียงอย่างเดียว จำเป็นต้องใช้ยาควบคู่กับการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตตั้งแต่ที่ตรวจพบว่ามีระดับ LDL-C ผิดปกติเพื่อควบคุมให้ LDL-C อยู่ในระดับที่น้อยกว่า 100 มก./ดล. ระดับของ LDL-C ในตอนเริ่มต้นหรือภายหลังจากให้การปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตแล้ว หากอยู่ในช่วง 100-129 มก./ดล. ก็อาจเริ่มใช้ยาได้ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย

การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจ[44]

การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยกลุ่มที่ยังไม่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด เรียกว่า **การป้องกันปฐมภูมิ (Primary Prevention)** โดยผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไปร่วมกับมี 10-year risk for CHD น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 ผู้ป่วยกลุ่มนี้จำแนกเป็น 2 กลุ่มย่อยคือ

- ผู้ป่วยที่มี 10-year risk for CHD ร้อยละ 10-20 ควรจะมีระดับ LDL-C ไม่เกิน 130 มก./ดล. หากระดับ LDL-C สูงเกินกว่า LDL-C เป้าหมาย ควรเริ่มให้การรักษาโดยการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตนานประมาณ 3 เดือนก่อน และหากไม่สามารถลด LDL-C ให้น้อยกว่า 130 มก./ดล. จึงเริ่มรักษาด้วยยา ทั้งนี้เพื่อเป็นการลดความเสี่ยงทั้งในระยะสั้น(10ปี) และระยะยาวที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

- ผู้ป่วยที่มี 10-year risk for CHD น้อยกว่าร้อยละ 10 ถือว่ามีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะสั้นค่อนข้างต่ำ ดังนั้นหากไม่สามารถลดระดับ LDL-C ให้ต่ำกว่า 160 มก./ดล.ได้แล้วจึงจะเริ่มให้การรักษาด้วยยา ทั้งนี้เพื่อเป็นการลดความเสี่ยงในระยะยาวที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

ในกรณีที่ไม่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดและมีปัจจัยเสี่ยงน้อยกว่า 2 ข้อ ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มนี้ถือว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดค่อนข้างต่ำ ควรจะควบคุมระดับ LDL-C ไม่ให้เกิน 160 มก./ดล. และหาก LDL-C มากกว่า 160 มก./ดล. ก็ควรจะปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตก่อนที่จะเริ่มใช้ยา โดยจะเริ่มรักษาด้วยยาหากไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ให้น้อยกว่า 160 มก./ดล. LDL-C ที่อยู่ในระดับ 160-189 มก./ดล.ก็อาจใช้ยาได้เพื่อควบคุมให้ LDL-C น้อยกว่า 160 มก./ดล. ในบางรายที่มีความจำเป็น ทั้งนี้ก็เพื่อความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในการรักษาด้วยยานั่นเอง

การปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต (Therapeutic Lifestyle Change)[42,44,46,47]

การดูแลรักษาเพื่อปรับระดับไขมันในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายโดยไม่ต้องใช้ยาสามารถกระทำได้ดังนี้

การควบคุมอาหาร: เป็นขั้นตอนแรกของการจัดการดูแลรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติโดยมีแนวทางการปฏิบัติตามแนวทางของ National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute แบ่งเป็น การควบคุมอาหารระดับที่ 1 (Step I diet) และการควบคุมอาหารระดับที่ 2 (Step II diet) แสดงในตารางที่ 8 สำหรับการควบคุมอาหารของ NCEP III ระบุให้รับประทานพืชผักที่มีส่วนประกอบของ Stanol/Sterol วันละ 2-3 กรัม และใยอาหาร (Fiber) ที่ละลายน้ำได้ เช่น กล้วย ลูกพีช ลูกแพร์ ลูกพรุน แครอท ถั่วเมล็ดแห้ง หรือผลิตภัณฑ์จากถั่วเหลืองเพิ่มขึ้น (10-20 กรัมต่อวัน) เพื่อช่วยลดระดับ LDL-C มากขึ้น

ตารางที่8[46]: การควบคุมอาหารระดับที่ 1 (Step I Diet) และระดับที่ 2 (Step II Diet)

สารอาหาร	Step I Diet	Step II Diet
ปริมาณไขมันรวม	≤ 30% ของพลังงานทั้งหมดจากไขมัน	≤ 30% ของพลังงานทั้งหมดจากไขมัน
กรดไขมันอิ่มตัว	8-10% ของพลังงานทั้งหมดจากกรดไขมันอิ่มตัว	< 7% ของพลังงานทั้งหมดจากกรดไขมันอิ่มตัว
คาร์โบไฮเดรต	≥ 55% ของพลังงานรวม	≥ 55% ของพลังงานรวม
โปรตีน	ประมาณ 15% ของพลังงานรวม	ประมาณ 15% ของพลังงานรวม
โคเลสเตอรอล	< 300 มก.ต่อวัน	< 200 มก.ต่อวัน
พลังงานรวม	ขึ้นกับน้ำหนักตัว	ขึ้นกับน้ำหนักตัว

การควบคุมน้ำหนักตัว: โรคอ้วนเป็นผลจากการไม่สมดุลของการได้รับพลังงานและการใช้พลังงานเป็นเวลานาน ผลของโรคอ้วนต่อเมตะบอลิสมของไขมันมีความซับซ้อน โดยมีผลสำคัญต่อการเพิ่มการหลั่ง อะโปไลโปโปรตีน บี จากตับ ทำให้ VLDL เพิ่มขึ้น อาจนำไปสู่ภาวะที่มีไขมันไตรกลีเซอไรด์สูง LDL-C สูงและ HDL-C ลดลง การลดน้ำหนักจะทำให้ความผิดปกติเหล่านี้หายไป AHA Dietary Guidelines[58] กำหนดให้ลดน้ำหนักตัว ½-1 กิโลกรัมต่อสัปดาห์ในระยะเวลา 6 เดือน และการลดน้ำหนักตัวลงได้ ร้อยละ 5-10 ของน้ำหนักตัวทั้งหมดจะช่วยลดปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจได้

การออกกำลังกาย: การออกกำลังกายเป็นการเพิ่มการใช้ไขมันในร่างกายทำให้โคเลสเตอรอลรวมลดลง เพิ่มระดับ HDL-C และยังเพิ่มความแข็งแรงของร่างกายโดยการออกกำลังกายที่เหมาะสมคือการออกกำลังกายชนิดแอโรบิค เช่น การเดิน การว่ายน้ำ วิ่งเหยาะๆ ชี่กง หรือทำโยคะติดต่อกันอย่างน้อย 30 นาที สัปดาห์ละ 3 ครั้ง

การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงด้วยยา (Drug Therapy)[2,3,40]

การเปลี่ยนแปลงวิถีการดำเนินชีวิต หากไม่สามารถลดระดับไขมันในเลือดลงให้ถึงระดับไขมันเป้าหมาย จำเป็นต้องมีการใช้ยาลดระดับไขมันร่วมด้วย ยาลดระดับไขมันในเลือดมีหลายกลุ่ม ต้องมีการเลือกใช้ยาให้เหมาะสมกับความผิดปกติของไขมันในผู้ป่วยแต่ละราย กลุ่มยาที่สามารถลดทั้งระดับโคเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์ คือ ยาในกลุ่ม STATINS, Fibric acid derivatives,

Nicotinic acid และ อนุพันธ์ โดยพบว่า ยาในกลุ่ม STATINS สามารถลดระดับโคเลสเตอรอลได้ดีกว่า ในขณะที่ยาในกลุ่ม Fibric acid derivatives และ Nicotinic acid และอนุพันธ์ ลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ดีกว่า ยาที่ลดระดับโคเลสเตอรอลอย่างเดียวคือ Bile acid sequestrants และ Probucol ซึ่งการใช้ยาในการลดระดับไขมันในเลือดทุกตัวต้องมีการติดตามระดับไขมันที่เปลี่ยนแปลงและอาการข้างเคียงซึ่งอาจพบได้ทั้งต่อตับและกล้ามเนื้อ ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9[40]:ประสิทธิภาพ กลไกการออกฤทธิ์ ขนาดยาที่ใช้ และอาการข้างเคียงของยาลดระดับไขมันในกลุ่มต่างๆ

กลุ่มยา	ประสิทธิภาพ	กลไกการออกฤทธิ์	ขนาดยาที่ใช้	อาการข้างเคียง
Bile acid sequestrants (Cholestyramine, Colestipol	↓TC 10-20% ↓LDL 10-30% ↑HDL 3-5% ↓หรือ↑TG	↑LDL metabolism	10-30 กรัม แบ่งให้ วันละ 2-4 ครั้ง	Constipation, Bloating, Abdominal pain, Gas
Niacin	↓TC 25% ↓LDL 10-25% ↑HDL 15-35% ↓TG 20-50%	↑LDL catabolism	2-3 กรัม วันละ 3 เวลา	GI, Flushing, Hepatotoxicity, Pruritus
Fibrates (Gemfibrozil, Fenofibrate)	↓TC 10% ↓LDL 10-15% ↑HDL 15-15% ↓TG 20-50%	↑VLDL catabolism	600 มก. วันละ 2 เวลา	GI, Myalgias, ↑Liver Function Tests
Statins	↓TC 15-30% ↓LDL 20-40% ↑HDL 5-15% ↓TG 10-20%	↑LDL receptors ↑LDL &VLDL catabolism	Flu20-40มก./วัน Lov20-80มก./วัน Pra20-40มก./วัน Sim10-40มก./วัน Ator10-80มก./วัน	GI, Constipation, Flatulence, Dyspepsia, Headache

TC= Total Cholesterol; LDL= Low Density Lipoprotein; HDL= High Density Lipoprotein; VLDL= Very Low Density Lipoprotein; GI= Gastrointestinal disturbances; ↑= เพิ่มขึ้น; ↓= ลดลง; Flu= Fluvastatin; Lov= Lovastatin; Pra= Pravastatin; Sim= Simvastatin; Ator= Atorvastatin

การศึกษาทางคลินิกและความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยากลุ่ม STATINS

NCEP ATP II และ III ให้การยอมรับผลการศึกษาทั้งทางระบาดวิทยา พรีคลินิกและคลินิกของยากลุ่ม STATINS โดยมี 6 การศึกษาใหญ่ๆดังนี้ ผู้ป่วยกลุ่มการป้องกันปฐมภูมิ ได้แก่ West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) และ Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) ผู้ป่วยกลุ่มการป้องกันทุติยภูมิ ได้แก่ Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Cholesterol and Recurrent Event Trial (CARE), Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Trial (Lipid) และการศึกษาล่าสุด Heart Protection Study (HPS) จึงทำให้ยากลุ่มนี้เป็นยากลุ่มแรกที่ใช้อย่างกว้างขวางและเห็นผลชัดเจนในการลดระดับ LDL-C

Jacobson TA.[20] คำนวณหาจำนวนผู้ป่วย 1 รายที่จะประสบผลสำเร็จในการรักษาและป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ 1 เหตุการณ์ ในระยะเวลาการรักษามากกว่า 5 ปีจากจำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ให้การรักษาด้วยยา (Number Needed To Treat for Benefit: NNT_B) ดังแสดงในตารางที่ 10 พบว่า NNT_B ในผู้ป่วยกลุ่มการป้องกันทุติยภูมิน้อยกว่ากลุ่มปฐมภูมิ ซึ่งแสดงว่าเมื่อให้การรักษาผู้ป่วยกลุ่มการป้องกันทุติยภูมิ 10 รายจะเห็นผลการป้องกัน 1 รายในขณะที่ต้องให้การรักษาผู้ป่วยกลุ่มการป้องกันปฐมภูมิถึง 50 รายจึงจะเห็นผลการป้องกัน 1 ราย แต่เมื่อประกาศใช้ NCEP ATP III ทำให้มีการใช้ยา STATINS ในผู้ป่วยกลุ่มการป้องกันปฐมภูมิเพิ่มขึ้น

ตารางที่10 [20]: ผลการรักษาของยากลุ่ม STATINSจากการศึกษาวิจัยทางคลินิก*

Trials	Baseline LDL-C	Final LDL-C	Reduction in LDL-C	Event rate in Statin group♣	Event rate in Placebo group♣	RRR	ARR	NNT_B
	Mg/dL (mmol/L)			%				
4S	4.86(188)	3.15(122)	35	19.4	28.0	34	8.6	12
LIPID	3.88(150)	2.90(112)	25♠	12.3	15.9	24	3.6	28
CARE	3.59(139)	2.53(98)	32	10.2	13.2	24	3.0	34
WOSCOPS	4.96(192)	4.11(159)	26	5.3	7.5	29	2.2	46
AFACPS/ TexCAP	3.88(150)	2.97(115)	25	3.5	5.5	37	2.0	50

* 4S= Scandinavian Simvastatin Survival Study; AFCAPS/TexCAPS= Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; CARE= Cholesterol and Recurrent Event Trial; LIPID= Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Trial; WOSCOPS= West of Scotland Coronary Prevention Study. ♣ Nonfatal myocardial infraction or coronary artery disease death in WOSCOPS, CARE, and LIPID; nonfatal or fatal myocardial infraction, unstable angina, or sudden cardiac death as first event in AFCAPS/TexCAPS; nonfatal myocardial infraction, Coronary death, or resuscitated cardiac arrest in 4S. ♠ Compared with placebo.

Fedder D.O. และคณะ[48] ได้ศึกษาประเมินเปรียบเทียบการรักษาตามแนวทางของ NCEP II กับ NCEP III โดยใช้ข้อมูลประชากรจากการสำรวจของ The Third Annual National Health and Survey (NHANES III) ในระหว่างปี 1988-1994 ทั้งกลุ่มเพศ, อายุและจำนวนผู้ป่วยที่ควรได้รับการรักษาพบว่า NCEP III จะครอบคลุมการรักษาผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 45 และมากกว่า 65 ปีเพิ่มขึ้น เพศชายมากกว่าเพศหญิง และมีผู้ป่วย1 ใน 4 ที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยา แต่การตัดสินใจรักษาด้วยยาดังกล่าวจะต้องคำนึงถึงเป้าหมายในการลดระดับ LDL-C และความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ด้วย Shepherd J.[49] และ Johonnesson M.[50] ศึกษาวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์ของการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มการป้องกันปฐมภูมิพบว่า สามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้ 318 ราย เมื่อให้การรักษาผู้ป่วยจำนวน 10,000 ราย โดยผู้ป่วยเหล่านี้มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเฉลี่ยร้อยละ 1.5 ต่อปี ดังนั้น European Atherosclerosis Society จึงสนับสนุนให้มีการรักษาผู้ป่วยชนิดการป้องกันปฐมภูมิที่มีปัจจัยเสี่ยงระยะยาว 10 ปี (10 year risk factors) มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 เช่นเดียวกับ NCEP III

เนื่องจากยาในกลุ่ม STATINS มีประสิทธิผลและราคาต่อร้อยละ การลดระดับ LDL-C แตกต่างกันแสดงในตารางที่ 11[51] การเลือกใช้ยาแต่ละตัวในกลุ่มนี้จึงต้องพิจารณาถึงความคุ้มค่าทางเศรษฐศาตร์ร่วมด้วย แต่การจะให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษายังมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องอื่นๆได้แก่ ความร่วมมือของผู้ป่วยในการรักษาระยะยาวอย่างต่อเนื่อง และการปฏิบัติตัวของผู้ป่วย ขณะที่มีการใช้ยาอย่างถูกต้องได้แก่การออกกำลังกาย งดการสูบบุหรี่ ควบคุมการบริโภค รวมถึงเป้าหมายในการลดระดับไขมันในเลือดด้วยยา เช่นในผู้ป่วยชนิดการป้องกันปฐมภูมิควรได้รับยาในขนาดยาเริ่มต้นที่สามารถลดระดับไขมันให้ถึงเป้าหมายทันที โดยไม่มีความจำเป็นต้องใช้วิธีค่อยๆเพิ่มขนาดยาไปเรื่อยๆ เนื่องจากการเพิ่มขนาดยา 1 เท่าจะทำให้ค่าใช้จ่ายด้านยาเพิ่มขึ้นถึง 2 เท่าในขณะที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้เพียงร้อยละ 6 ฉะนั้นในผู้ป่วยที่ต้องการลดระดับไขมันลงประมาณร้อยละ 30 จากระดับไขมันพื้นฐานควรเลือกใช้ยาที่ราคาไม่สูงมากได้แก่ Fluvastatin แต่ผู้ป่วยที่ต้องการลดระดับไขมันลงมากกว่าร้อยละ 30 จากระดับไขมันพื้นฐานควรเลือกใช้ Atorvastatin (หรือ Simvastatin) ซึ่งจะคุ้มค่ามากกว่า[52]

ตารางที่ 11[51]:ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยากลุ่ม STATINS

Drug/Dose (mg/day)	Annual Cost (US$/yr)	LDL-C Reduction (%)	Cost/LDL-C Reduction (US$/yr 1% LDL-C reduction)
Fluvastatin			
20	439.20	23	19.09
40	489.60	26	16.83
Lovastatin			
20	610.00	24	33.75
40	1458.00	30	48.60
80	2916.00	40	72.90
Pravastatin			
20	709.20	25	28.37
40	1195.20	27	44.27
Simvastatin			
10	730.80	28	26.10
20	1274.40	35	36.41
40	1324.80	40	33.12
Atorvastatin			
10	655.20	36	18.20
20	1015.20	40	25.38
40	1244.00	47	26.04

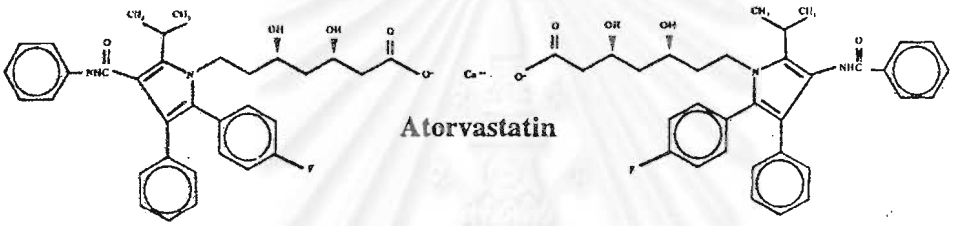
LDL-C= low density lipoprotein cholesterol. Values from *Red Book Update 1997*

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อะทอวาสแตติน (Atorvastatin) [16,53]

คุณสมบัติทางเคมี ยา Atorvastatin มีน้ำหนักโมเลกุล 1209.42 มีโครงสร้าง ดังรูปที่ 5 โดยลักษณะโครงสร้างคล้ายกับยา Fluvastatin เนื่องจากทั้งสองตัวเป็นยาที่สังเคราะห์ทางเคมีอย่างสมบูรณ์แบบแตกต่างจาก Lovastatin และ Simvastatin ที่สังเคราะห์จากเชื้อรา *Aspergillus terreus.* และ Pravastatin สังเคราะห์ดัดแปลงจากเชื้อ *Norcardia autotrophica.*

รูปที่5:โครงสร้างทางเคมีของยา Atorvastatin



Atorvastatin

เภสัชพลศาสตร์ ยา Atorvastatin มีคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์เหมือนกับยาตัวอื่นๆในกลุ่ม STATINS โดยยับยั้งการเปลี่ยน HMG-CoA เป็น Mevalonic acid ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลในตับ โดยยาจะยับยั้งการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลได้ประมาณร้อยละ 50 ที่ความเข้มข้นในเซลล์ตับ 73 มิลลิโมล/ลิตร และยาในขนาด 80 มก./วัน จะลดระดับ Fasting Plasma mevalonic acid ประมาณร้อยละ 59 ในผู้ป่วยชนิด Heterozygous familial hypercholesterolaemia ยาขนาด 20-80 มก./วัน สามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์, โคเลสเตอรอลรวม, อะโปไลโปรตีน B, C-II, C-III และ E ได้ โดยกลไกการลดระดับไตรกลีเซอไรด์สำหรับยา Atorvastain ยังไม่สามารถอธิบายได้ชัดเจนแต่มีข้อสันนิษฐานที่เป็นไปได้ 2 ข้อคือ ยับยั้งการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลทำให้การหลั่งและสร้าง VLDL-C ลดลง ซึ่ง VLDL เป็นองค์ประกอบสำคัญในการสร้างไตรกลีเซอไรด์ เมื่อ VLDL ลดลงจึงทำให้ไตรกลีเซอไรด์ลดลง และเพิ่มการกำจัดออกของไตรกลีเซอไรด์จากการเพิ่มขึ้นของ LDL-recepotor ทำให้ VLDL และ LDL จับกับ receptor และถูกกำจัดออกมากขึ้น การสังเคราะห์ไตรกลีเซอไรด์และโคเลสเตอรอลจึงลดลง

เภสัชจลนศาสตร์ ยาในกลุ่ม STATINS จะมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์แตกต่างกันแสดงดังตารางที่ 12[53] Atorvastatin ขนาด 2.5-80 มิลลิกรัมจะให้ความเข้มข้นสูงสุดที่สภาวะSteady State (C_{max}) 1.95-252 ไมโครกรัม/ลิตร เวลาที่จะถึงความเข้มข้นสูงสุด(T_{max}) ประมาณ 2-4 ชั่วโมง พื้นที่ใต้กราฟ 25.2-1,293 ไมโครกรัม/ลิตร/ชั่วโมง ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (Bioavailability) ของยาคือร้อยละ 12 แต่อย่างไรก็ตามยา Atorvastatin จะมีการจับกับโปรตีนมากกว่าร้อยละ 98 ค่าครึ่งชีวิตของยาประมาณ 14 ชั่วโมงแต่มีค่าครึ่งชีวิตของยาในการยับยั้ง HMG-CoA นานถึง 20-30 ชั่วโมง ซึ่งยาวนานกว่ายาตัวอื่น ทำให้สามารถบริหารยาตัวนี้ได้แบบวันละครั้ง อาหารมีผลต่อการดูดซึมยาเพียงเล็กน้อยเพราะไม่ส่งผลต่อเวลาที่จะถึงความเข้มข้นสูงสุดหรือค่าครึ่งชีวิตของยา ดังนั้นประสิทธิผลของยาจึงขึ้นกับขนาดของยามากกว่าความเข้มข้นของยาในเลือด และการบริหารยาก่อนหรือหลังอาหารมีผลต่อประสิทธิผลของยาน้อยมาก เภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ป่วยสูงอายุ (มากกว่า 75 ปี) พบว่าค่าครึ่งชีวิตของยาจะเพิ่มขึ้นเล็กน้อย

ตารางที่ 12[53]: พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors

Parameter	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Simvastatin	Pravastatin
Absorption (%)	?	98	30	60-85	35
Effect of food on bioavailability (% change in AUC)	↓13	↓15-25	↑50	↔	↓30
Plasma Protein binding (%)	≥98	≥99	≥95[a]	95-98[a]	45
Hepatic extraction (% of absorbed dose)	?	≥70	≥70	≥80	45
Crosses blood-brain barrier	?	No	Yes	Yes	No
Elimination half-life (hr)	14[b]	1.2	3	1.9[c]	3
Renal excretion (%)[d]	< 2	6	30	13	60

(a) For both parent drug and corresponding β-hydroxyacid metabolite.

(b) For unmetabolised atorvastatin only. The half-life of HMG-CoA reductase inhibition is 20 to 30 hr as a result of active metabolites.

(c) For main active metabolite.

(d) Renal excretion of radiolablelled parent drug plus metabolites is given as a percentage of an intravenous dose.

Abbreviation and symbols: AUC =area under the plasma concentration-time curve; ↓ indicates decreased by; ↑ indicates increased by; ↔ indicates no change; ? data not available

ยาจะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปไม่เปลี่ยนแปลงน้อยกว่าร้อยละ 2 และถูกขับออกทางตับเป็นส่วนใหญ่จึงห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคตับ การเกิดปฏิกิริยาต่อกันของยา Atorvastatin กับยาอื่น(Drug Interactions) จากการที่ยาถูก Metabolize ผ่าน Cytochrome P450 3A4 จึงเกิดปฏิกิริยาต่อยาอื่นเช่น Itraconazole, Erythromycin, Gemfibrozil, Nicotinic acid, Nefazodone, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir และ Clarithromycin เป็นต้น และการเกิดปฏิกิริยาต่อกันของยาจะทำให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากยาที่สำคัญคือ Rhabdomyolysis

การศึกษาวิจัยทางคลินิก ยาAtorvastatin ขนาดยา 2.5-80 มิลลิกรัม สามารถลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 29-60 ลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ร้อยละ 10-45 เมื่อเทียบกับยาหลอก (Placebo)[53] เมื่อศึกษาเปรียบเทียบกับยา STATINS ตัวอื่นเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์พบว่า Atorvastatin ลดระดับ LDL-C ได้ดีกว่าLovastatin (ร้อยละ 37 เทียบกับร้อยละ 29)[54], Pravastatin (ร้อยละ 35 เทียบกับร้อยละ 23)[55] และ Simvastatin (ร้อยละ 38 เทียบกับร้อยละ 33)[56] อย่างมีนัยสำคัญ แต่การเพิ่มขึ้นของ HDL-C ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษาของ Davidson และคณะ(1997)[54] พบว่าการลดระดับไขมันให้ได้ตามเป้าหมายของ NCEP II ยา Atorvastatin (5, 20 หรือ 80 มิลลิกรัม) จะลดระดับไขมันของผู้ป่วยตามเป้าหมายที่ต้องการได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Lovastatin 1.3 เท่า ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตรกลีเซอไรด์สูงเดี่ยวๆหรือมีไขมันหลายตัวผิดปกติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่าสามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ร้อยละ 26-46 ลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 17-41 และลดโคเลสเตอรอลรวมได้ร้อยละ 20-43 สำหรับผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 2 (NIDDM) ที่มีระดับไขมันสูงร่วมด้วย ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัมต่อวันจะลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ายา Simvastatin 20 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างมีนัยสำคัญดังแสดงในตารางที่ 13[53]

ขนาดและวิธีการบริหารยา ยา Atorvastatin ได้รับการยอมรับจากคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาและประเทศไทยให้ใช้ในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงทั้งประเภทโคเลสเตอรอลสูงเดี่ยวๆ และ Homozygous hypercholesterolemia เมื่อได้รับการรักษาโดยการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตด้านการบริโภคแล้วไม่สามารถลดระดับ LDL-C และ โคเลสเตอรอลรวม ได้ตามเป้าหมาย ขนาดยาที่ใช้คือ 10-80 มิลลิกรัมต่อวัน ควรมีการติดตามระดับไขมันในเลือดทุกๆ 2-4 เดือน ในขณะเริ่มใช้ยาหรือปรับเปลี่ยนขนาดยา ควรตรวจระดับเอนไซม์ตับก่อนเริ่มการใช้ยาและติดตามทุกๆ 6-12 สัปดาห์ จนเมื่อระดับยาคงที่แล้วจึงตรวจซ้ำปีละ 2 ครั้ง การรับประทานยา Atorvastatin สามารถรับประทานก่อนหรือหลังอาหารหรือช่วงเวลาใดก็ได้ แต่ควรรับประทานให้ตรงเวลาทุกๆวัน ในผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วยโรคไตไม่จำเป็นต้องปรับลดขนาดยาแต่ควรระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยโรคตับ และห้ามใช้ในผู้ป่วยที่กำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

ตารางที่13 [53]: ผลการศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดระดับไขมันระหว่างยา Atorvastatin (ATO) กับยาหลอก (PLA) หรือยาลดระดับไขมันอื่นๆในผู้ป่วยที่มีภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง, ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (เดี่ยวๆหรือร่วมกับภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง) โดยผู้ป่วยได้รับยาครั้งเดียวตอนเย็น

Reference	Study design and duration (wk)	Lipid level inclusion criteria (mmol/L[a])	No. of evaluated patients	Drug and dosage (mg/day)	Percentage change in lipid levels from baseline to treatment end-point			
					Total C	LDL-C	HDL-C	TG
Comparisons with placebo								
Heinonen et al.	mc,db,r,26	LDL-C ≥ 4.1;	18	ATO 10	↓26*	↓35*	↓1	↓21*
		TG ≤ 4.5	17	PLA	↑1	↑2	↑3	↑14
Gmerek et al.	nb,r,6	LDL-C ≥ 4.1	65[c]	ATO 10-80	↓29-45*	↓37-59*	NR	↓27-45*
				PLA	NR	↔	NR	↑26
Narocki et al.	mc,db,r,6	LDL-C ≥ 4.1;	67	ATO 2.5-80	↓17-46*	↓25-61*	↑5-↓3	↓10-27*
		TG ≤ 3.4	12	PLA	↑15	↑8	↓2	↓1
Comparisons with other HMG-CoA reductase inhibitors								
Davidson et al.	mc,db,r,52	LDL-C ≥ 4.1;	789	ATO 10-20	↓27*	↓37*	↑7	↓6*
		TG ≤ 4.5	260	LOV 20-40	↓21	↓29	↑7	↓8
Bertolini et.al.	mc,db,r,52	LDL-C ≥ 4.1-≤6.4	214	ATO 10-20	↓25*	↓35*	↑7	↓14*
		TG ≤ 4.5	74	PRA 20-40	↓16	↓23	↑10	↓3
Dart et al.	mc,db,r,52	LDL-C ≥ 4.1-≤7.8	132	ATO 10-20	↓30*	↓38*	↑7	↓21*
		TG ≤ 4.5	45	SIM 10-20	↓25	↓33	↑7	↓12
Comparisons with colestipol (COL)								
Heinonen et al.	mr,NR,52	Severe hypercholes-	189	ATO 80	↓43♣	↓52♣	↑7	↓33♣
		terolaemia	124	ATO 40+COL 20g[f]	↓42	↓53	↑9	↓17
			124	SIM 40+COL 20g[f]	↓36	↓46	↑10	↓10

ตารางที่13 [53](ต่อ): ผลการศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดระดับไขมันระหว่างยา Atorvastatin (ATO) กับยาหลอก (PLA) หรือยาลดระดับไขมันอื่นๆใน ผู้ป่วยที่มีภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง, ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (เดี่ยวๆหรือร่วมกับภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง) โดยผู้ป่วยได้รับยาครั้งเดียวตอนเย็น

Reference	Study design and duration (wk)	Lipid level inclusion criteria (mmol/L[a])	No. of evaluated patients	Drug and dosage (mg/day)	Percentage change in lipid levels from baseline to treatment end-point			
					Total C	LDL-C	HDL-C	TG
Heinonen et al.	NR,r,12	LDL-C > 4.1	106[c]	ATO 10	NR	↓36	↑12	↓15
		TG < 3.9		COL 10 g bid	NR	↓23	↑5	↑18
				ATO 10 + COL10g bid	NR	↓46	↑15	↓8
Comparisons with other HMG-CoA reductase inhibitors								
In patients with hypertriglyceridemia								
Bakker-Arkema et al.	mc,db,r,2	TG ≥ 4.0	13	ATO 5	↓20$^{\Psi}$	↓17$^{\Psi}$	↑9	↓26
			16	ATO 20	↓32$^{\Psi\Gamma}$	↓33$^{\Psi\Gamma}$	↑13$^{\Psi}$	↓32$^{\Psi}$
			12	ATO 80	↓43$^{\Psi\Gamma\blacktriangledown}$	↓41$^{\Psi\Gamma}$	↑12	↓46$^{\Psi}$
			14	PLA	↓1	↓1	↑4	↓9
McKenney et al.	mc,nb,r,12	TG ≥ 2.2 - ≤ 9;	54	ATO 10	↓26*	↓30*	↑4	↓17
		Total C ≥ 5.2;	51	NIC 100-1000 tid	↓7	↓2	↑25*	↓29*
		Apo B ≥ 2.8						
Ooi et al.[g]	mc,nb,r,24	TG ≥ 2.3;	40	ATO 10	↓27*	↓30*	↑11	↓25
		Total C ≥ 5.2	43	FEN 100 tid	↓16	↓7	↑24*	↓47*
			39	ATO 20	↓33*	↓38*	↑10	↓28
			35	FEN 100 tid	↓14	↓6	↑23*	↓40

a. To convert LDL-C to mg/dl, multiply mmol/l by 38.7; to convert TG to mg/dl, multiply by 88.6 b. Abstract. c. Division of patients between treatment groups was not stated. d. 70 atorvastatin and 67 simvastatin recipients received placebo for the first 16 wk of this 52 wk study. e. Patients had familial or polygenic hypercholesterolemia. f. Number of colestipol daily dosages not stated. Patients received 16wk of colestipol monotherapy before addition of HMG-CoA reductase inhibitor. g. There were 2 groups of patients in this study. One group received atorvastatin 10 mg/day for 12wk followed by atorvastatin 20 mg/day for a further 12wk. The second group received fenofibrate 100mg 3 times daily for 24wk. Efficacy analyses were performed after weeks 12 and 24.

Abreviation and symbols: ApoB= apoprotein B;bid = twice daily; db = double blind; C= cholesterol; FEN= fenofibrate; HDL= high density lipoprotein; LDL= low density lipoprotein; mc= multicentre; nb= nonblind; NIC= nicotinic acid; NR= not reported; PRA= pravastatin; r= randomized; SIM= simvastatin; TG= triglyceride; ↑,↓and↔ indicate increase, decrease and no change in lipid levels; * p≤0.05 vs comparator; $^{\clubsuit}$p<0.05 dose response; $^{\blacktriangle}$p< 0.05 vs the combination of colestipol and simvastatin; $^{\Psi}$p<0.05 vs placebo; $^{\Gamma}$p<0.05 vs atorvastatin 5 mg/day; $^{\blacktriangledown}$p<0.05 vs atorvastatin 20 mg/day.

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

วิธีดำเนินการวิจัยแบ่งออกเป็น 4 ขั้นตอน คือ

ขั้นตอนที่ 1: การวางแผนและเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย

1.1 ทบทวนเอกสารและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

1.2 กำหนดรูปแบบและแนวทางการดำเนินงาน

1.2.1 รูปแบบการวิจัย

1.2.2 ข้อจำกัดของการวิจัย

1.2.3 ระยะเวลาดำเนินการวิจัยและการบริหารจัดการ

1.2.4 ลักษณะตัวอย่างหรือประชากรที่ทำการศึกษา

ขั้นตอนที่ 2: ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

2.1 การแบ่งกลุ่มเพื่อศึกษา

2.2 การเก็บรวบรวมข้อมูล

2.2.1 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

2.2.2 กำหนดตัวชี้วัดผลการวิจัย

2.2.3 สร้างเครื่องมือที่ใช้ดำเนินงานวิจัย

ขั้นตอนที่ 3: ขั้นตอนการวิเคราะห์และอภิปรายผลการวิจัย

ขั้นตอนที่ 4: สรุปผลการดำเนินการวิจัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ขั้นตอนที่ 1: การวางแผนและเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย

1.1 ทบทวนเอกสารและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ก่อนการดำเนินการวิจัยจำเป็นต้องมีการทบทวนวรรณกรรม รวบรวมข้อมูลและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะไขมันในเลือดสูง แนวทางการรักษาตาม National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) การใช้ยาในกลุ่ม STATINS โดยเฉพาะยา Atorvastatin และความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ เพื่อทราบถึงปัญหาเรื่องการใช้ยาในการรักษาและมีความรู้ความเข้าใจสามารถกำหนดรูปแบบการดำเนินการวิจัยได้อย่างเหมาะสม

1.2 กำหนดรูปแบบและแนวทางการดำเนินงาน

1.2.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง (Experimental Study) แบบ Randomize Double Blind Parallel Group ประเภทผู้ป่วยนอกภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงชนิดการป้องกันปฐมภูมิ

1.2.2 ข้อจำกัดของการวิจัย

1. เป็นการวิจัยเชิงทดลองการใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัมทุกวันกับ Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เฉพาะผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงชนิดการป้องกันปฐมภูมิ
2. เป็นการวิจัยในช่วงระยะเวลาใดเวลาหนึ่งเฉพาะด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยไม่ได้ครอบคลุมการศึกษาเรื่องค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลทั้งหมดของผู้ป่วย

1.2.3 ระยะเวลาดำเนินการวิจัย

ระหว่าง เดือน กันยายน 2544 ถึงเดือน สิงหาคม 2545

1.2.4 ลักษณะตัวอย่างหรือประชากรที่ทำการศึกษา

ก. กลุ่มประชากรผู้เข้าร่วมโครงการ

ผู้ป่วยนอกภาวะไขมันในเลือดสูงและไม่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบมารับการรักษา ณ.คลินิกโรคหัวใจและหลอดเลือด โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ได้รับการคัดเลือกจากแพทย์ตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยและผู้ป่วยยินยอมเข้ารับการศึกษา

ข. การคัดเลือกตัวอย่าง

<u>เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย (Inclusion Criteria)</u>

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบดังต่อไปนี้จะถูกคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัย

1. ผู้ป่วยนอกภาวะไขมันในเลือดสูงที่ไม่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ อายุ 18-79 ปี และมีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
   - ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือด มีระดับโคเลสเตอรอลรวมสูงกว่า 240 มก./ดล. หรือมีปัจจัยเสี่ยงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ปัจจัยหรือเป็นโรคเบาหวาน และมีระดับ LDL-C สูงกว่าหรือเท่ากับ 130 มก./ดล. หรือผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงน้อยกว่า 2 ปัจจัย มีระดับ LDL-C สูง กว่าหรือเท่ากับ 160 มก./ดล. และระดับไตรกลีเซอไรด์ไม่เกิน 400 มก./ดล. หรือ
   - ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม HMG-CoA Reductase Inhibitor หรือ กลุ่ม Fibrate ตัวอื่นมาก่อนอย่างน้อย 3 เดือน และมีระดับ LDL-C สูงกว่า 130 มก./ดล. และระดับไตรกลีเซอไรด์ไม่เกิน 400 มก./ดล.

2. ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติในข้อ 1 ได้รับการ Diet Therapy ครบกำหนดระยะเวลา 8 สัปดาห์ และ
   - เป็นผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ปัจจัยที่ประเมิน 10 year risk factors มากกว่าร้อยละ 20 หรือเป็นผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับ LDL-C สูงกว่า 100 มก./ดล. หรือ
   - ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ปัจจัยที่ประเมิน 10 year risk factors ได้ร้อยละ 10-20 และมีระดับLDL-C สูงกว่า 130 มก./ดล. หรือ
   - ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ปัจจัยที่ประเมิน10 year risk factors ได้น้อยกว่าร้อยละ 10 และมีระดับ LDL-C สูงกว่า 160 มก./ดล. หรือ
   - ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงน้อยกว่า 2 ปัจจัยและมีระดับ LDL-C สูงกว่า 190 มก./ดล.

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการวิจัย (Exclusion Criteria)

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้จะถูกคัดออกจากการวิจัย

1. ผู้ป่วยภาวะไขมันในเลือดสูงและมีประวัติ Ischemic Heart Disease, Angina pectoris, ผู้ป่วยที่ทำ Coronary Artery Bypass Graft (CABG) หรือ Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA)
2. ผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Secondary Hypercholesterolemia ได้แก่ Nephrotic Syndrome, Primary Hypothyroidism, Active Liver Disease, Chronic Renal Failure (Serum Creatinine > 2 มก./คล.)
3. ผู้ป่วยรับประทานยาที่มีผลต่อระดับไขมันในเลือด ได้แก่ Estrogen, Corticosteroid, Androgen, Fish Oil ภายในระยะเวลา 6 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการวิจัย
4. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยากลุ่ม HMG-CoA Reductase Inhibitors
5. ผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างตั้งครรภ์, ให้นมบุตรหรือคลอดบุตร ไม่ถึง 6 เดือน
6. ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์การคัดตัวอย่างออกจากการวิจัยระหว่างการวิจัย

1. ผู้ป่วยรับประทานยาที่อาจก่อให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา Atorvastatin ได้แก่ Erythromycin, Itraconazole หรือยาอื่นๆที่ถูก Metabolize ผ่านเอนไซม์ CYP3A4
2. ผู้ป่วยอยู่ระหว่างการวิจัยและมีภาวะไขมันในเลือดสูงควบคุมไม่ได้ แพทย์พิจารณาเพิ่มขนาดยาหรือได้รับยาลดไขมันตัวอื่นร่วมด้วยระหว่างการวิจัย
3. ผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์ตับสูงกว่า 3 เท่าของค่าเอนไซม์เริ่มต้นหรือเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์อื่นๆที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนได้จนต้องเปลี่ยนยาระหว่างการวิจัย
4. ผู้ป่วยขาดการ Follow Up ระหว่างการวิจัย (หากผู้ป่วยมาช้ากว่ากำหนดนับเป็น Noncompliance)

ค. การคำนวณขนาดตัวอย่าง

เนื่องจากการศึกษานี้ไม่เคยมีผู้ทำการศึกษามาก่อนจึงทำเป็น Pilot Study โดยใช้กลุ่มตัวอย่างประมาณ 50 ราย(กลุ่มศึกษาละ 25 ราย)เพื่อเก็บข้อมูลมาใช้ในการทำการศึกษาที่ใหญ่ขึ้น

ขั้นตอนที่2: ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

2.1 การแบ่งกลุ่มเพื่อศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับคัดเลือกตามเกณฑ์ข้างต้นจะได้รับการควบคุมอาหารและออกกำลังกายเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ และสุ่ม(Randomize)โดยวิธี Random Allocation จากตารางเลขสุ่ม กำหนดให้เลขคี่เป็นกลุ่ม A และเลขคู่เป็นกลุ่ม B เมื่อกำหนดให้ A แทนการรักษาแบบวันเว้นวัน และ B แทนการรักษาแบบทุกวันซึ่งทราบโดยตัวผู้วิจัยเท่านั้น ตัวอย่างการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยหมายเลข 1-5 ตามลำดับที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

คนที่	1	2	3	4	5...
สุ่มจากตาราง	02	01	13	93	58...
แผนการรักษา	B	A	A	A	B...

ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจะได้รับการรักษาด้วยยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม ตามแผน A หรือ B เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์รวมระยะเวลาการศึกษาคนละ 16 สัปดาห์

2.2 การเก็บรวบรวมข้อมูล

2.2.1 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย (ดังแผนภูมิที่ 2)

ก. ผู้ป่วยที่มารับการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง ณ คลินิกโรคหัวใจและหลอดเลือดโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ได้รับการตรวจคัดกรองจากแพทย์ตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง ผู้วิจัยอธิบายถึงวัตถุประสงค์ วิธีการศึกษาและประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับพร้อมทั้งให้ผู้ป่วยเซ็นต์ยินยอมเข้าร่วมการวิจัยตามระเบียบของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า (ดังแบบฟอร์มในภาคผนวก ข และ ค)

ข. (สัปดาห์ที่ 0) ผู้วิจัยบันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ ชื่อ สกุล HN สิทธิการรักษา ประวัติการตรวจร่างกายและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการครั้งนี้ ประวัติการแพ้ยา ยาเดิมที่ได้รับ และสัมภาษณ์ผู้ป่วยเพื่อประเมินปัจจัยเสี่ยง

ของการเกิดโรคหลอดเลือดตีบ ผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำและแจกคู่มือเรื่องภาวะไขมันในเลือดสูง (ดังภาคผนวก ช) เพื่อให้ผู้ป่วยมีความรู้ความเข้าใจและมีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการรับประทานอาหารและการออกกำลังกาย (Diet Therapy) เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ เมื่อครบกำหนดเวลาผู้ป่วยจะได้รับการติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในอีกครั้ง เพื่อประเมินผลระดับไขมันในเลือดและพิจารณาให้การรักษาด้วยยาต่อไป

ค. (สัปดาห์ที่ 9-16) ผู้ป่วยที่มารับการตรวจติดตามจะได้รับการประเมินผลระดับ LDL-C หลัง Diet therapy หากยังไม่ถึงระดับเป้าหมายจะต้องได้รับยา ตามการสุ่ม โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่ม A ได้รับการรักษาด้วยยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ร่วมกับยาหลอกทุกวัน และกลุ่ม B ได้รับการรักษาด้วยยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัมทุกวัน ร่วมกับยาหลอกวันเว้นวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำวิธีการรับประทานยา การควบคุมอาหาร การออกกำลังกายร่วมด้วย

ง. (สัปดาห์ที่ 17) เมื่อครบ 8 สัปดาห์ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้งระดับไขมันในเลือด ผลการทำงานของตับและกล้ามเนื้อหลังได้รับยา รวมถึงผู้วิจัยสัมภาษณ์ผู้ป่วยเกี่ยวกับความร่วมมือในการรับประทานยา การควบคุมอาหารและการออกกำลังกายเพื่อนำผลไปวิเคราะห์และแปลผล

2.2.2 กำหนดตัวชี้วัดผลการวิจัย

- **ตัวชี้วัดผลการวิจัยด้านประสิทธิผล(Efficacy):** ระดับไขมันในเลือด ได้แก่ ระดับโคเลสเตอรอลรวม, ระดับไตรกลีเซอไรด์, ระดับ HDL-C และระดับ LDL-C โดยระดับไขมันสัปดาห์ที่ 8 เป็นค่าระดับไขมันพื้นฐาน(Cb) และระดับไขมันสัปดาห์ที่ 16 เป็นค่าระดับไขมันหลังได้รับการรักษาด้วยยา(Ct)

  ร้อยละของการลดระดับไขมัน(%Relative Change) = - [100x(Cb-Ct)/Cb]

  หน่วยเป็นเปอร์เซ็นต์

  เครื่องหมาย + หมายถึง Ct สูงกว่า Cb

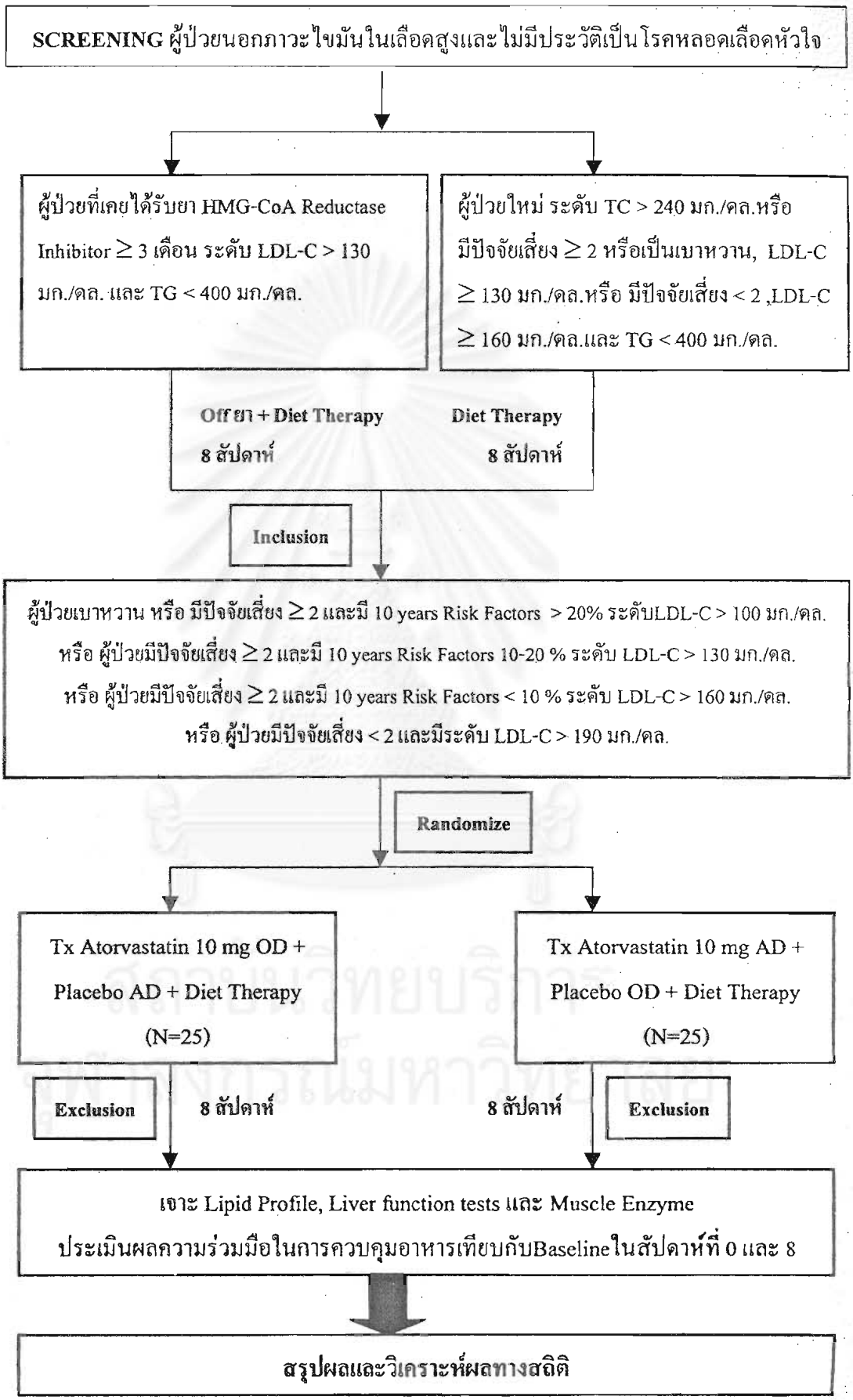
  เครื่องหมาย – หมายถึง Cb สูงกว่า Ct

- **ตัวชี้วัดผลการวิจัยด้านความปลอดภัย(Safety):** ระดับ Creatine Kinase (CK) กำหนดไม่เกิน 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ เพื่อติดตามอาการอันไม่พึง

ประสงค์ต่อความผิดปกติของกล้ามเนื้อ Liver Function Tests ได้แก่ Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT) กำหนดไม่เกิน 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ เพื่อติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อการทำงานของตับ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิ 2 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย



2.2.3 เครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินงานวิจัย

- แฟ้มประวัติผู้ป่วยนอก (OPD Card) ของผู้ป่วยภาวะไขมันในเลือดสูงและไม่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ คลินิกโรคหัวใจและหลอดเลือดของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
- แบบฟอร์มหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (ภาคผนวก ข)
- คู่มือสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (ภาคผนวก ค)
- แบบบันทึกติดตามผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูง (ภาคผนวก ง)
- ใบสั่งตรวจผลทางห้องปฏิบัติการ (ภาคผนวก จ)
- แบบสัมภาษณ์ประเมินความร่วมมือของผู้ป่วยในการควบคุมอาหารสำหรับผู้ป่วยภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงดัดแปลงจาก MEDFICTS Dietary Assessment Questionaire (ภาคผนวก ฉ)
- คู่มือสำหรับผู้ป่วยภาวะไขมันในเลือดสูง (ภาคผนวก ช)

ขั้นตอนที่3: ขั้นตอนการวิเคราะห์และอภิปรายผลการวิจัย

3.1 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.1.1 ใช้สถิติพรรณนาสำหรับข้อมูลประชากรตัวอย่าง โดยแสดงค่าร้อยละสำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพและ Mean±SD สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ

3.1.2 เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระดับไขมันในเลือดก่อนและหลังการได้รับยาในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันโดยสถิติ Paried t-test

3.1.3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและร้อยละของการลดระดับไขมันในเลือดระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง กับกลุ่มที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัมวันเว้นวันโดยสถิติ Unpaired t-test

3.1.4 รายงานจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาและจำนวนผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา ในรูปร้อยละ

ขั้นตอนที่4: สรุปผลการดำเนินการวิจัย

บทที่ 4

ผลการวิจัยและอภิปรายผล

การศึกษาวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงทดลอง (Experimental Study) แบบ Clinical Randomized Double Blind Parallel Group Study โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยนอกภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง ชนิดการป้องกันปฐมภูมิ ณ คลินิกโรคหลอดเลือดและหัวใจ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ช่วงระยะเวลาตั้งแต่เดือน กันยายน 2544 ถึง สิงหาคม 2545 ซึ่งการวิจัยแบ่งออกเป็น 2 ระยะคือ ระยะการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต โดยเฉพาะการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการบริโภค (Diet Therapy) งดสูบบุหรี่ งดดื่มสุราและเพิ่มการออกกำลังกาย ระยะที่สองคือ ระยะการรักษาด้วยยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้งหรือวันเว้นวัน (Drug Therapy) ในช่วงระยะการศึกษาวิจัยดังกล่าวมีผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยรวมทั้งสิ้น 59 ราย ในระยะการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต มีผู้ป่วย 7 ราย สามารถลดระดับไขมันในเลือดได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย มีผู้ป่วย 1 รายได้รับยาลดระดับไขมันจากแผนกตรวจโรคอื่นจึงตัดออกจากการวิจัย เหลือจำนวนผู้ป่วยที่เข้าสู่ระยะการรักษาด้วยยา 51 ราย

ผลการวิจัยแบ่งออกเป็น 4 ตอน ดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไปของประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัย

2. ผลการศึกษาเปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ย ภายในกลุ่มเดียวกันก่อนและหลังได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

3. ผลการศึกษาเปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ย ระหว่างกลุ่มที่ใช้ Atorvastatin 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง กับ Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

4. ผลการศึกษาด้านความปลอดภัยและความร่วมมือในการรักษาด้วยยา

1. ข้อมูลทั่วไปของประชากร

จากตารางที่ 14 ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยมีทั้งสิ้น 59 ราย แบ่งเป็น เพศหญิง 38 ราย (ร้อยละ 64.4) เพศชาย 21 ราย (ร้อยละ35.6) โดยมีอายุเฉลี่ย 60.56 $\pm$ 9.57 ปี และช่วงอายุที่มีผู้ป่วยมากที่สุดคือ 60-69 ปี (ร้อยละ33.9) ซึ่งสอดคล้องกับรายงานการสำรวจสถานะสุขภาพอนามัยของประชากรไทย[37] ที่พบว่าในประชากรไทยจะพบความชุกของภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงในเพศหญิงมากกว่าเพศชายเกือบเท่าตัวและพบมากในผู้ที่มีอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไปทั้งในเพศหญิงและเพศชาย[18,37,57] ผู้ป่วยร้อยละ 77.6 มีสิทธิเบิกค่ารักษาพยาบาลได้ เนื่องจากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าเป็นโรงพยาบาลของรัฐบาลในสังกัดกระทรวงกลาโหม และผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นข้าราชการทหารและครอบครัว จึงสามารถเบิกค่ารักษาพยาบาลได้ พบว่ามีผู้ป่วย 16 ราย (ร้อยละ 27.1) ที่เคยมีประวัติแพ้ยาอื่นๆ ได้แก่ ยาปฏิชีวนะ, ยาลดความดันโลหิตกลุ่มยับยั้ง Angiotensin Converting Enzyme (ACEI), แอสไพริน หรือยาลดปวดที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท เป็นต้น

ประวัติการเจ็บป่วยของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัย พบว่าผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมกับภาวะไขมันในเลือดสูงร้อยละ 71.2 (42 ราย) รองลงมาคือ มีโรคเบาหวานร่วมกับภาวะไขมันในเลือดสูง ร้อยละ 16.9 (10 ราย) ซึ่งทั้งภาวะความดันโลหิตสูงและเบาหวานจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในอนาคต และจากประวัติการเจ็บป่วยพบว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงและเบาหวานด้วยยาเป็นหลัก โดยมีการใช้ยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม Angiotensin II antagonist ร้อยละ 33.9 รองลงมาเป็นกลุ่มยาขับปัสสาวะ ร้อยละ 30.5 และ β-blocker ร้อยละ 27.1 ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยครั้งนี้แม้จะยังไม่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ แต่มีการสั่งใช้ยา Aspirin ถึงร้อยละ 30.5 เพราะยานี้ช่วยลดอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (Myocardial Infraction) ในอนาคตได้โดยไม่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกในสมองหรือโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มมากขึ้น[58] สำหรับยาอื่นๆที่ผู้ป่วยได้รับได้แก่ Anxiolytic Drug, H_2-blocker, Antigout, และยากลุ่ม Nitrates เป็นต้น

ในตารางที่ 16 แสดงจำนวนของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัย นอกจากภาวะความดันโลหิตสูงและเบาหวานแล้ว ปัจจัยเสี่ยงที่มีจำนวนรองลงมาคือ ปัจจัยเสี่ยงด้านอายุ โดยเฉพาะเพศหญิงที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 55 ปี พบร้อยละ 50.8 การมีประวัติบุคคลในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจก่อนวัยอันควร พบร้อยละ 44.1 ในขณะที่ปัจจัยเสี่ยงเรื่อง ระดับ HDL-C ต่ำ (< 40 มก./ดล.) พบเพียง ร้อยละ 11.9 ใกล้เคียงกับการศึกษาความชุกของปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในพนักงานธนาคารออมสินสาขาราชดำเนิน[38]

พบว่ามีผู้ป่วยที่มี HDL-C ต่ำร้อยละ 10.4 (ข้อมูลปี 2538) และการศึกษาในผู้ป่วยชาวไทยซิกข์[38]พบ HDL-C ต่ำ ร้อยละ 6 (ข้อมูลปี 2543) และในการวิจัยครั้งนี้พบผู้ป่วยที่ปัจจุบันยังคงสูบบุหรี่ ร้อยละ 6.8 และมีผู้ป่วย 19 ราย (ร้อยละ 32.2) ที่มีปัจจัยเสี่ยงเชิงลบหรือปัจจัยคุ้มครอง คือมีระดับ HDL-C สูงกว่า 60 มก./ดล. ซึ่งปัจจัยเสี่ยงต่างๆดังกล่าวจะต้องนำมาใช้ในการประเมินหาเป้าหมายของระดับไขมันในเลือดที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อกำหนดเป็นเป้าหมายในการลดระดับไขมันในเลือดทั้งในช่วงระยะการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตและระยะการรักษาด้วยยาต่อไป

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 14 : ข้อมูลทั่วไปของประชากร

ลักษณะประชากร		จำนวน (ร้อยละ)
1. เพศ		
	ชาย	21 (35.6)
	หญิง	38 (64.4)
2. อายุ (ปี)		
	< 40	0 (0)
	40-49	8 (13.6)
	50-59	19 (32.2)
	60-69	20 (33.9)
	70-79	12 (20.3)
	อายุเฉลี่ย (Mean ± SD)	60.56 ± 9.57 ปี
	อายุสูงสุด (Maximum)	79 ปี
	อายุต่ำสุด (Minimum)	43 ปี
3. สิทธิการรักษา		
	เบิกค่ารักษาพยาบาลได้	46 (77.6)
	เบิกค่ารักษาพยาบาลไม่ได้	13 (22.4)
4. ประวัติการแพ้ยา		
	NKDA	43 (72.9)
	แพ้ยา	16 (27.1)
5. ประวัติการเจ็บป่วยในปัจจุบัน		
	ความดันโลหิตสูง	42 (71.2)
	เบาหวาน	10 (16.9)
	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ	2 (3.4)
	อื่นๆ	3 (5.1)

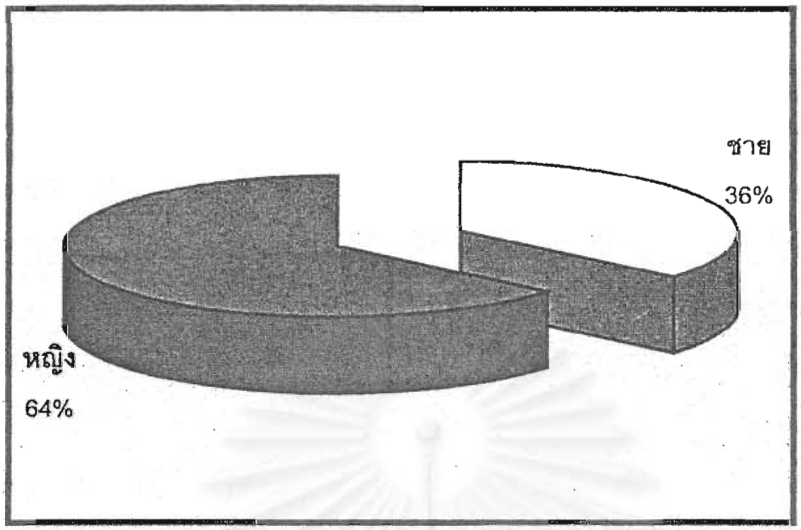
ตารางที่ 15 : ยาอื่นที่ใช้ร่วมของประชากรกลุ่มตัวอย่าง

ยาที่ใช้ร่วม	จำนวน (ร้อยละ)
Angiotensin II antagonist	20 (33.9)
Diuretic	18 (30.5)
β-blocker	16 (27.1)
Calcium antagonist	14 (23.7)
ACEI	5 (8.5)
Aspirin	18 (30.5)
Hypoglycemic drug	10 (16.9)
Folic acid	3 (5.1)
Other	20 (33.9)

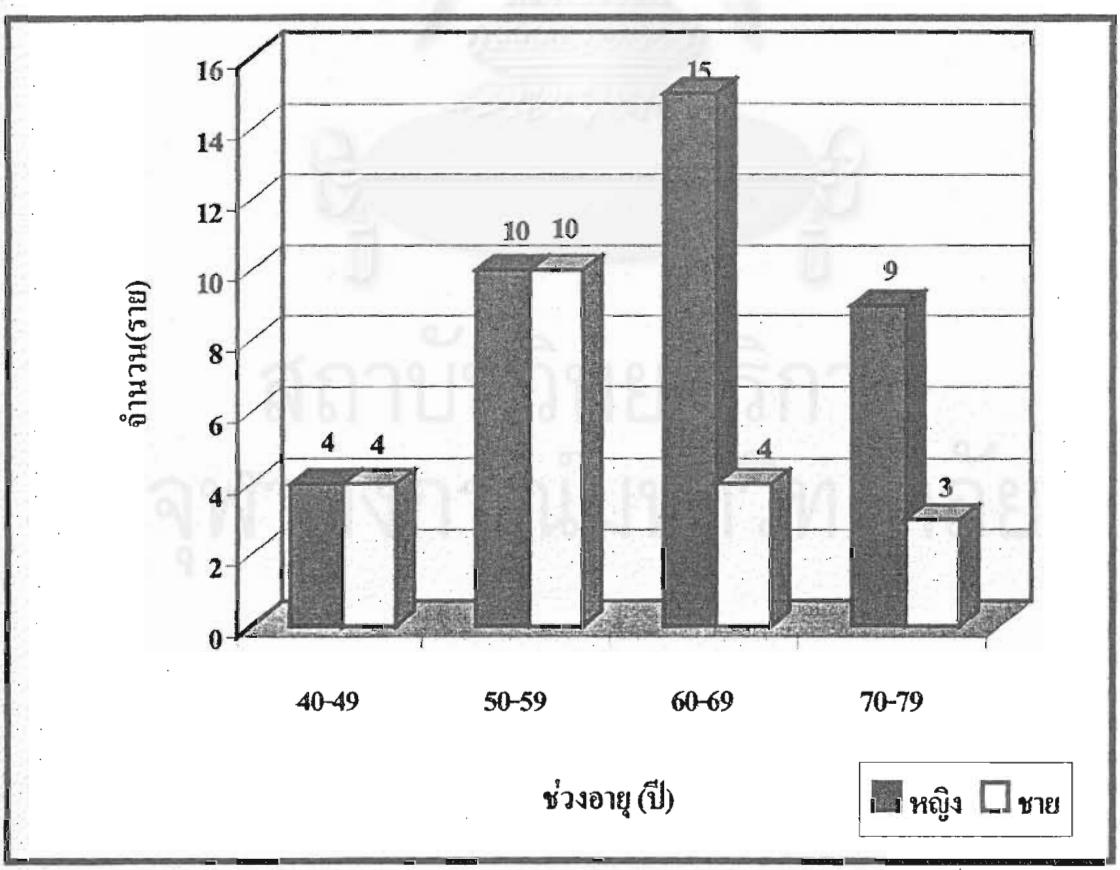
ตารางที่ 16: จำนวน(ร้อยละ)ของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจของประชากรตัวอย่าง

ปัจจัยเสี่ยง	จำนวน(ร้อยละ)
ปัจจัยเสี่ยงเชิงบวก (Positive Risk Factors)	
เพศชายอายุ ≥ 45 ปี	21 (35.6)
เพศหญิงอายุ ≥ 55 ปี	30 (50.8)
มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจก่อนวัยอันควร	26 (44.1)
การสูบบุหรี่	4 (6.8)
โรคความดันโลหิตสูงหรือได้รับยาลดความดันโลหิต	42 (71.2)
โรคเบาหวาน	10 (16.9)
ระดับ HDL-C < 40 มก./ดล.	7 (11.9)
ปัจจัยเสี่ยงเชิงลบ (Negative Risk Factor)	
ระดับ HDL-C > 60 มก./ดล.	19 (32.2)

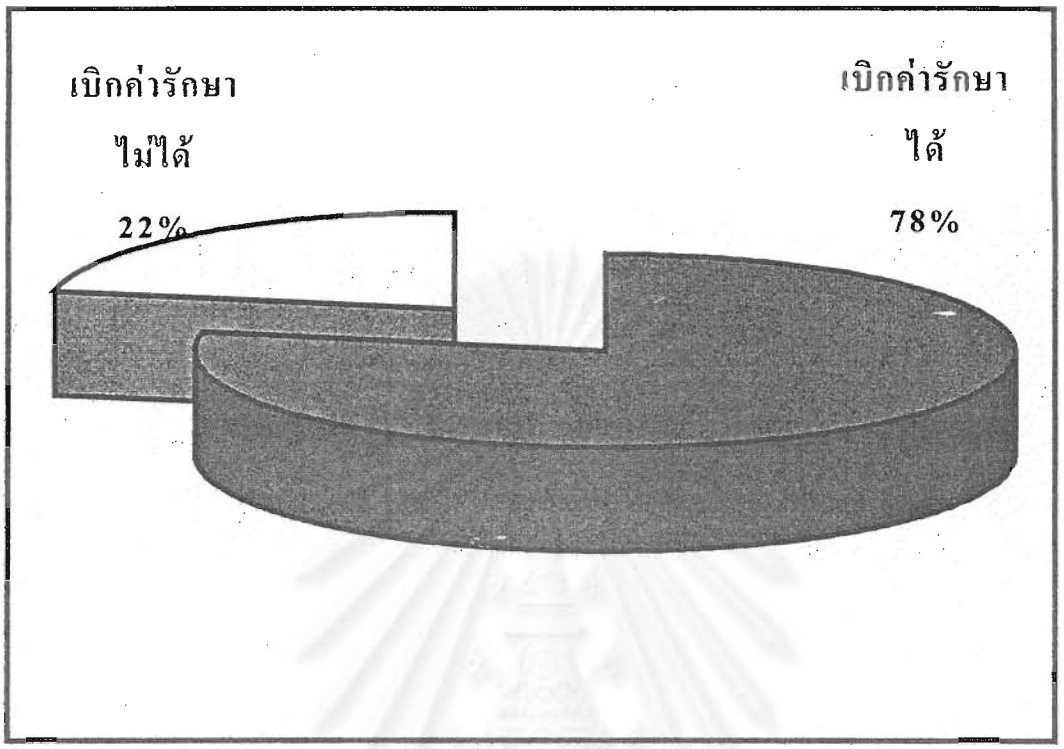
รูปที่ 6 แสดงจำนวนกลุ่มตัวอย่างแยกตามเพศ



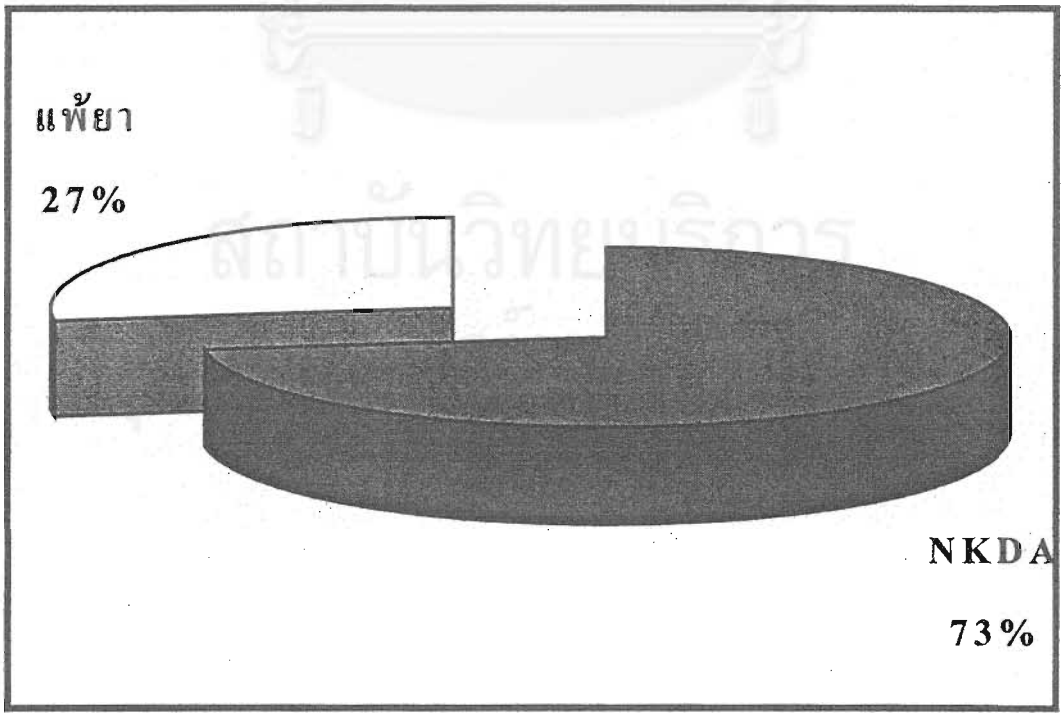
รูปที่ 7 แสดงจำนวนกลุ่มตัวอย่างแยกตามช่วงอายุและเพศ



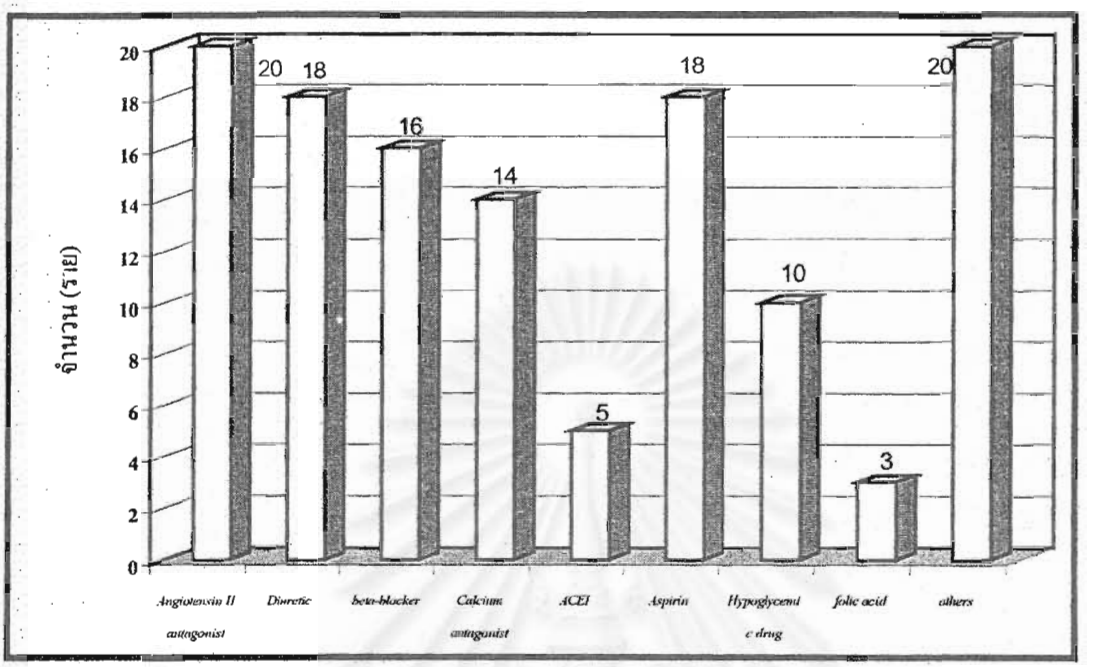
รูปที่ 8 แสดงจำนวนกลุ่มตัวอย่างแยกตามสิทธิการรักษาพยาบาล



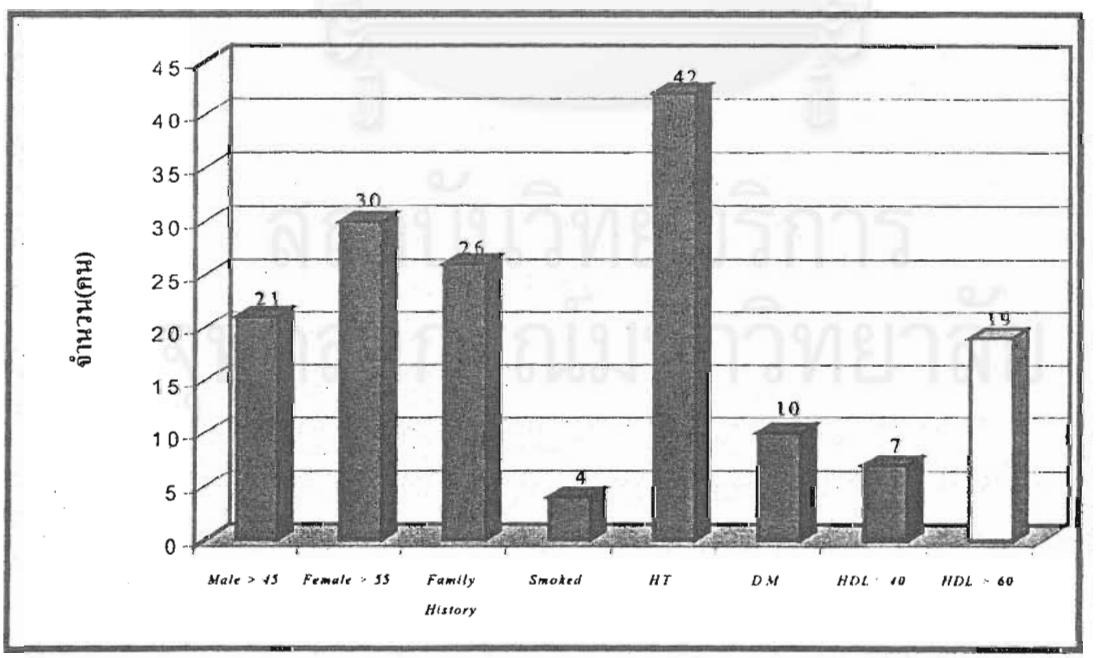
รูปที่ 9 แสดงกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามประวัติการแพ้ยา



รูปที่ 10 แสดงกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามประวัติการใช้ยาอื่นร่วมด้วย



รูปที่ 11 แสดงกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามชนิดของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ



ตารางที่ 17: ระดับไขมันพื้นฐานและผลการตรวจร่างกายของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัย (จำนวน 59 ราย)

ชนิดของข้อมูล	ค่าเฉลี่ย / จำนวน(ร้อยละ)
ดัชนีมวลกาย (Body Mass Index): กก./ม^2	
$\leq$ 25 กก./ม^2	27 (45.8)
> 25 กก./ม^2	23 (38.9)
> 30 กก./ม^2	9 (15.3)
BMI เฉลี่ย (กก./ม^2)	25.84 $\pm$ 3.80
ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (Systolic Blood Pressure): มิลลิเมตรปรอท	134.73 $\pm$ 23.56
ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (Diastolic Blood Pressure): มิลลิเมตรปรอท	81.90 $\pm$ 10.52
ระดับไขมันพื้นฐาน (Lipid Profile): มก./ดล.	
โคเลสเตอรอลรวม	256.47 $\pm$ 48.54
ไตรกลีเซอไรด์	163.57 $\pm$ 81.18
HDL-C	57.25 $\pm$ 14.26
LDL-C	174.80 $\pm$ 44.15

จากตารางที่ 17 แสดงผลการตรวจร่างกายและผลการตรวจระดับไขมันพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสิ้น 59 ราย ก่อนเข้าสู่ระยะการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต พบว่าผู้ป่วยมีดัชนีมวลกาย เฉลี่ย 25.84 $\pm$ 3.80 กก./ม^2 โดยมีผู้ป่วยร้อยละ 38.9 ที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 25 กก./ม^2 และอีกร้อยละ 15.3 มีดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กก./ม^2 ซึ่งจัดว่าอยู่ในภาวะอ้วน จากความสัมพันธ์ของดัชนีมวลกายกับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ พบว่าถ้ามีดัชนีมวลกาย มากกว่า 29 กก./ม^2 จะมีความเสี่ยงกับการเสียชีวิตจากภาวะต่างๆของโรคหลอดเลือดหัวใจ 4.6 เท่าของผู้ที่มีดัชนีมวลกายปกติ (ระหว่าง 18.5-24.9 กก./ม^2) และหากดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 32 กก./ม^2 จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเป็น 5.8 เท่า[59-60] ระดับความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (Systolic Blood Pressure: SBP) เฉลี่ย 134.73$\pm$23.56 มิลลิเมตรปรอท ระดับความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (Diastolic Blood Pressure: DBP) เฉลี่ย 81.90$\pm$10.52 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติ สำหรับระดับไขมันพื้นฐาน (สัปดาห์ที่ 0) พบว่า มีระดับโคเลสเตอรอลรวม เฉลี่ย 256.47$\pm$48.54 มก./ดล. ระดับไตรกลีเซอไรด์

เฉลี่ย 163.59 ± 81.18 มก./ดล. และระดับ LDL-C เฉลี่ย 174.80 ± 44.15 มก./ดล. ซึ่งระดับไขมันทั้ง 3 มีค่าสูงกว่าเกณฑ์มาตรฐาน ผู้ป่วยจึงควรมีการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตเพื่อลดระดับไขมันให้อยู่ในเกณฑ์ปกติต่อไป

เมื่อผ่านระยะการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต (ระยะเวลา 8 สัปดาห์) พบว่า มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 7 ราย (ร้อยละ 12) ที่สามารถลดระดับไขมันได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย และมีผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับยาลดระดับไขมันจากแผนกตรวจโรคอื่นระหว่างอยู่ในระยะการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต จึงต้องตัดออกจากการวิจัย ตารางที่ 18 แสดงการเปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันด้วยวิธีการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตในผู้ป่วยจำนวน 7 ราย พบว่า การปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตด้วยการควบคุมการรับประทานอาหาร (Diet Therapy) ตามแนวทางของ National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute และ NCEP ATP III โดยเพิ่มการออกกำลังกาย งดการดื่มสุรา และงดการสูบบุหรี่ พบว่า ผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดได้ โดยลดระดับ LDL-C ลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ถึงร้อยละ 22 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ อัชรยา สำเภาเงิน[57] ที่พบว่าการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงจะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับความรู้ความเข้าใจในการปฏิบัติตัวและมีความร่วมมือในการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตอย่างเคร่งครัดทำให้สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดได้ตามเกณฑ์เป้าหมายก่อนพิจารณาการรักษาด้วยยา

อย่างไรก็ตาม พบว่า ระดับ HDL-C ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญถึง ร้อยละ 11 ($p < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับระดับ HDL-C พื้นฐาน แต่ยังอยู่ในระดับเกณฑ์เป้าหมาย จึงควรติดตามและให้ผู้ป่วยเพิ่มการออกกำลังกายชนิดแอโรบิค เช่นการเดิน การเล่นโยคะ ฯลฯ อย่างน้อยสัปดาห์ละ 3 ครั้ง ครั้งละ 20-30 นาทีอย่างสม่ำเสมอ และพบว่าระดับไตรกลีเซอไรด์ก็เพิ่มขึ้นร้อยละ 61 แต่ไม่แตกต่างจากระดับไขมันพื้นฐาน ($p=0.061$) จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยจำกัดอาหารจำพวกคาร์โบไฮเดรต เช่น แป้งและน้ำตาลอย่างเคร่งครัดกว่าเดิมเพิ่มขึ้น เนื่องจากการมีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับการลดลงของระดับ HDL-C อย่างมีนัยสำคัญ[61]

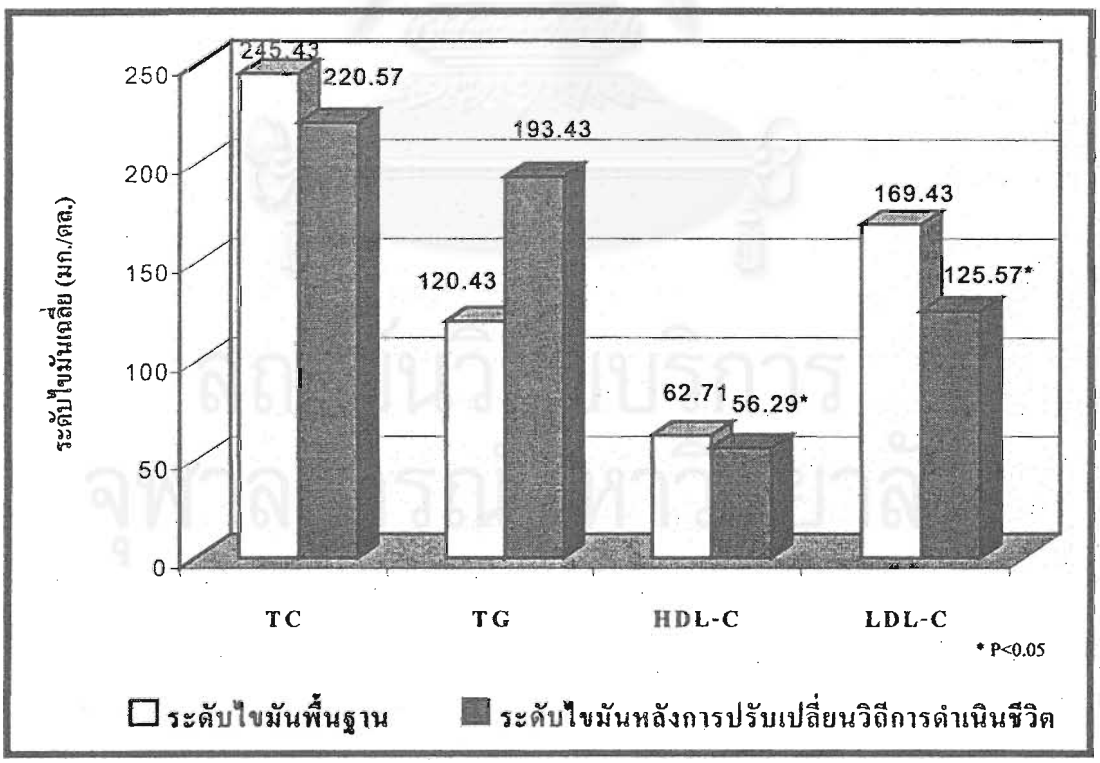
ตารางที่ 18 :ระดับไขมันพื้นฐาน และระดับไขมันหลังการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตในผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับไขมันได้ตามเกณฑ์ (จำนวน 7 ราย)

ชนิดของไขมัน	ระดับไขมันพื้นฐาน	ระดับไขมันหลังการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต	ร้อยละของการลดระดับไขมัน
Total Cholesterol	245.43 ± 48.66	220.57 ± 28.09	-8♠
Triglyceride	120.43 ± 26.92	193.43 ± 89.86	61♠
HDL-C	62.71 ± 14.41	56.29 ± 16.00	-11^{f}
LDL-C	169.43 ± 39.34	125.57 ± 26.21	-22^{f}

♠ $p > 0.05$ (NS)

f $p < 0.05$

รูปที่ 12 แสดงการเปรียบเทียบระดับไขมันก่อนและหลังการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตในผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับไขมันได้ตามเกณฑ์ (จำนวน 7 ราย)



ตารางที่ 19: แสดงจำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) จำแนกตามระดับของการควบคุมอาหาร ในสัปดาห์ที่0, 8 และ 16

Diet Control♣	สัปดาห์ที่ 0 (N=51)	สัปดาห์ที่ 8 (N=50)	สัปดาห์ที่ 16 (N=50)
Non diet control	23 (45.1)	4 (8.0)	3 (6.0)
Step I Diet	15 (29.4)	24 (48.0)	25 (50.0)
Step II Diet	13 (25.5)	22 (44.0)	22 (44.0)

♣จากแบบสัมภาษณ์ประเมินความร่วมมือของผู้ป่วยต่อการควบคุมอาหารในผู้ป่วยภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงดัดแปลงจาก MEDFICTS Dietary Assessment Questionnaire (ภาคผนวก ฉ)

กลุ่มผู้ป่วยที่ต้องเข้าสู่ระยะการรักษาด้วยยา จำนวน 51 ราย พบว่าในระยะการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต ผู้ป่วยไม่สามารถลดระดับไขมันในเลือดได้ตามเป้าหมาย ตารางที่ 19 แสดงผลการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตด้วยการควบคุมพฤติกรรมการรับประทานอาหารจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโดยแบบประเมินความร่วมมือของผู้ป่วยต่อการควบคุมอาหารในผู้ป่วยภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงซึ่งดัดแปลงจาก MEDFICTS Dietary Assessment Questionnaire (แสดงในภาคผนวก ฉ) โดยการให้คะแนนในการสัมภาษณ์แบ่งเป็น 3 ระดับคือ คะแนนพฤติกรรมการบริโภคมากกว่า 70 คะแนน ผู้ป่วยควรปรับปรุงการบริโภค คะแนนพฤติกรรมการบริโภคอยู่ระหว่าง 40-70 คะแนน แสดงว่าผู้ป่วยควบคุมการบริโภคอยู่ในระดับ 1 (Step I diet) และคะแนนพฤติกรรมการบริโภค น้อยกว่า 40 คะแนน แสดงว่าผู้ป่วยควบคุมการบริโภคอยู่ในระดับ 2 (Step II diet) ตามแนวทางของ NCEP III จากตารางที่ 19 ในสัปดาห์ที่ 8 และ 16 มีผู้ป่วยคงเหลือจำนวน 50 รายเนื่องจากผู้ป่วย 1 รายเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาระหว่างการวิจัยจึงตัดออกจากการวิจัย อย่างไรก็ตามพบว่าในสัปดาห์ที่ 8 มีผู้ป่วยที่สามารถควบคุมอาหารให้อยู่ใน Step I diet และ Step II diet ตามแนวทางของ NCEP III เพิ่มขึ้นจากในสัปดาห์ที่ 0 แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังมีระดับ โคเลสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ และระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นในขณะที่มีระดับ HDL-C ลดลง เช่นเดียวกับการศึกษาของ Fleming RM[62] พบว่าในระยะเวลา 16 สัปดาห์ที่ให้การควบคุมอาหารด้วยอาหารที่มีไขมันปานกลาง (Moderate fat diet) ซึ่งสัดส่วนของปริมาณอาหารใกล้เคียงกับที่กำหนดใน Step I diet และ Step II diet ผู้ป่วยยังคงมีระดับ โคเลสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ และ LDL-C เพิ่มขึ้น ในขณะที่ระดับ HDL-C ก็ลดลง แต่ระดับไขมันในเลือดจะลดลงหลังจากควบคุมด้วยอาหารที่มีไขมันปานกลางเป็นระยะเวลาติดต่อกัน 12 เดือน

การควบคุมอาหารโดยตัวผู้ป่วยเองอาจไม่เคร่งครัดตามระดับการควบคุมอาหารจริงๆเนื่องจากอาหารบางชนิดมีไขมันแฝงในปริมาณสูงซึ่งผู้ป่วยไม่มีความรู้ในรายละเอียดเพียงพอ จำเป็นต้องมีบุคลากรทางการแพทย์ เช่นนักโภชนากรเข้ามาร่วมกำหนดชนิดอาหารสำหรับผู้ป่วยด้วย และควรปฏิบัติอย่างต่อเนื่อง จากการซักประวัติและตอบแบบสอบถามในโครงการวิจัยนี้ สามารถบอกพฤติกรรมของผู้ป่วยได้เพียงระดับหนึ่งเท่านั้น แต่จากการให้ความรู้และคำแนะนำเกี่ยวกับเรื่องของภาวะไขมันในเลือดสูง และการงดเว้นการรับประทานอาหารตามคู่มือสำหรับผู้ป่วย (แสดงในภาคผนวก ช) ทำให้ผู้ป่วยมีความรู้มากขึ้น และช่วยให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งสามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดได้โดยไม่ต้องรับประทานยาลดระดับไขมันในเลือด

2. ผลการศึกษาเปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยภายในกลุ่มเดียวกัน ก่อนและหลังได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

เมื่อสิ้นสุดระยะการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต พบว่ามีผู้ป่วยที่ต้องเข้าสู่ระยะการรักษาด้วยยา (Drug Therapy) ทั้งสิ้น 51 ราย โดยผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับการประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปีข้างหน้า (10 year risk factors) ตาม Framingham score (แสดงในภาคผนวก ก) เพื่อกำหนดเป้าหมายของระดับ LDL-C ที่ควรจะเป็นตามแนวทางของ NCEP III หลังจากได้รับการรักษาด้วยยา ผู้ป่วยทั้งหมดจะถูกสุ่มให้ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม บริหารยาแบบวันละครั้ง หรือ วันเว้นวัน

ตารางที่ 20 แสดงลักษณะทางประชากร เปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาวันละครั้ง หรือ วันเว้นวัน พบว่าลักษณะทางประชากรของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ($p>0.05$) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีจำนวน 25 ราย เป็นเพศชาย 10 ราย (ร้อยละ 40) เพศหญิง 15 ราย (ร้อยละ 60) มีอายุเฉลี่ย 60.84 $\pm$ 9.13 ปี มีความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวเฉลี่ย 134.16 $\pm$ 26.23 มิลลิเมตรปรอท และความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวเฉลี่ย 82.92 $\pm$ 10.19 มิลลิเมตรปรอท สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา แบบวันเว้นวัน พบว่าเป็นเพศชาย 11 ราย (ร้อยละ 42.3) เพศหญิง 15 ราย (ร้อยละ 57.7) มีอายุเฉลี่ย 60.38 $\pm$ 9.98 ปี มีความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว/คลายตัว เฉลี่ย 137.00 $\pm$ 22.22 / 80.77 $\pm$ 10.90 มิลลิเมตรปรอท โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีดัชนีมวลกาย มากกว่า 26 กก./ม^2 ซึ่งถือว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีน้ำหนักเกินมาตรฐานที่ WHO และ National Institutes of Health กำหนดไว้[60] แต่ก็ยังไม่เกิน 30 กก./ม^2 ซึ่งเรียกว่าเป็นภาวะของโรคอ้วน

ตารางที่ 20: เปรียบเทียบลักษณะประชากรของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) กับ วันเว้นวัน (AD)

ลักษณะประชากร	กลุ่ม OD (N=25)	กลุ่ม AD* (N=26)
1. เพศ		
ชาย (ร้อยละ)	10 (40.0)	11 (42.3)
หญิง (ร้อยละ)	15 (60.0)	15 (57.7)
2. อายุเฉลี่ย (Mean ± SD)	60.84 ± 9.13	60.38 ± 9.98
3. ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (มิลลิเมตรปรอท)	134.16 ± 26.23	137.00 ± 22.22
4. ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (มิลลิเมตรปรอท)	82.92 ± 10.19	80.77 ± 10.90
5. ดัชนีมวลกาย (กก./ม^2)	26.26 ± 4.10	26.33 ± 3.74
6. จำนวนตัวอย่างตามกลุ่มปัจจัยเสี่ยง (ร้อยละ)		
Risk Factor < 2	1 (4.0)	4 (15.4)
Risk Factor ≥ 2 , 10 year RF < 10 %	10 (40.0)	9 (34.6)
Risk Factor ≥ 2 , 10 year RF 10-20 %	7 (28.0)	8 (30.8)
Risk Factor ≥ 2 , 10 year RF > 20 % หรือ DM	7 (28.0)	5 (19.2)

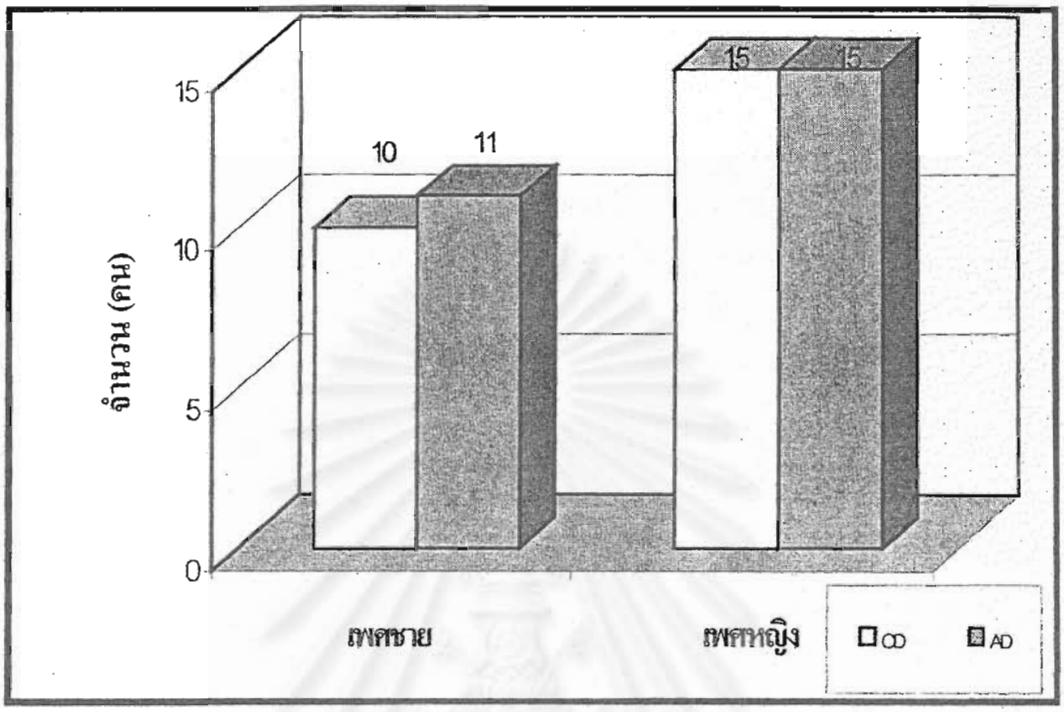
* p> 0.05 (Non Significant) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม OD

จากการประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ใน 10 ปีข้างหน้าของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม เพื่อกำหนดเป้าหมายในการลดระดับไขมันในเลือดตามแนวทางของ NCEP III พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่ำ (ปัจจัยเสี่ยง < 2) 1 ราย (ร้อยละ 4) ผู้มีปัจจัยเสี่ยงปานกลาง (ปัจจัยเสี่ยง ≥ 2) และ 10 year risk factors น้อยกว่า ร้อยละ 10 มี 10 ราย (ร้อยละ 40) ผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงปานกลางและ 10 year risk factors ร้อยละ 10-20 มี 7 ราย (ร้อยละ 28) ในขณะที่ผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง (มีภาวะโรคเบาหวานร่วมด้วย) หรือมี 10 year risk factors มากกว่า ร้อยละ 20 พบ 7 ราย (ร้อยละ 28) สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน มีผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่ำ 4 ราย (ร้อยละ 15.4) ผู้มีปัจจัยเสี่ยงปานกลาง (ปัจจัยเสี่ยง ≥ 2) และ 10 year risk factors น้อยกว่า ร้อยละ 10 มี 9 ราย (ร้อยละ 34.6) ผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงปานกลางและ 10 year risk factors ร้อยละ 10-20 มี 8 ราย (ร้อยละ 30.8) ในขณะที่ผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง พบ 5 ราย (ร้อยละ 19.2)

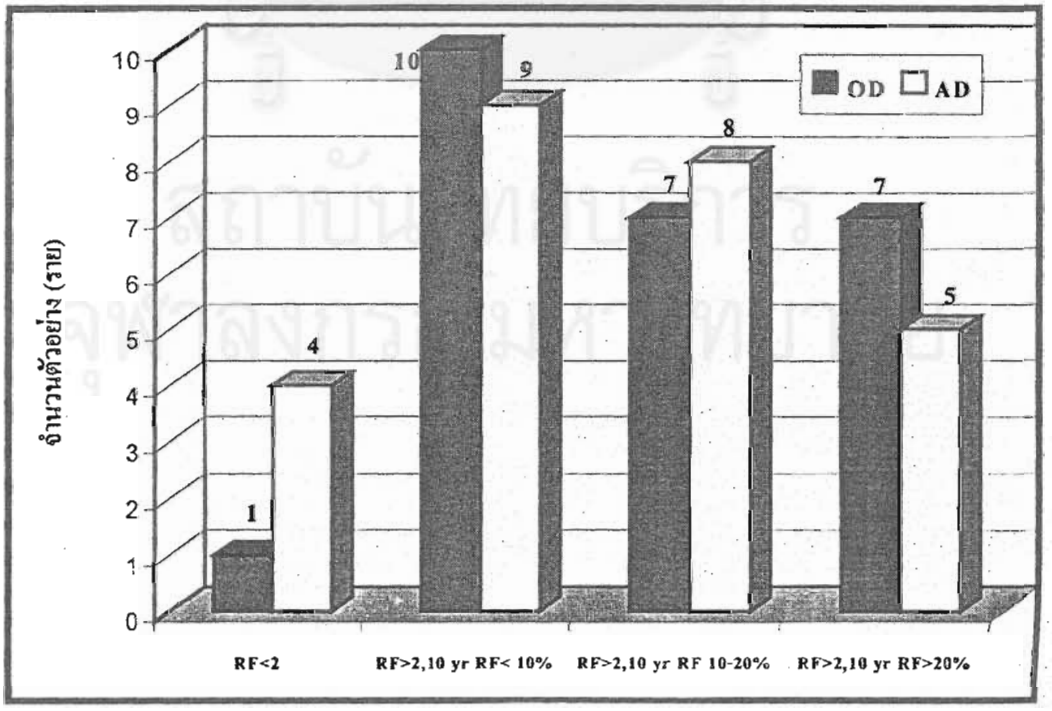
การกระจายของประชากรที่มีความเสี่ยงในกลุ่มต่างๆในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ($p > 0.05$) เป้าหมายของการลดระดับไขมันในเลือดหลังได้รับการรักษาด้วยยา คือ กลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่ำ ควรมี LDL-C < 160 มก./ดล. ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงปานกลาง ควรมี LDL-C < 130 มก./ดล. และกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงควรมี LDL-C < 100 มก./ดล.[44]

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 13: เปรียบเทียบจำนวนประชากรแยกตามเพศระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) กับ วันเว้นวัน (AD)



รูปที่14: เปรียบเทียบจำนวนตัวอย่างจำแนกตามกลุ่มปัจจัยเสี่ยง ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) กับ วันเว้นวัน (AD)



ตารางที่ 21 แสดงการเปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในสัปดาห์ที่ 0 (ระดับไขมันพื้นฐาน) สัปดาห์ที่ 8 (ก่อนได้รับยา) และสัปดาห์ที่ 16 (หลังได้รับยา) พบว่า ในสัปดาห์ที่ 16 กลุ่มที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง สามารถลดระดับไขมัน โคเลสเตอรอลรวมได้เฉลี่ย ร้อยละ 30.68 $\pm$ 0.14 และลดระดับ LDL-C เฉลี่ย ร้อยละ 39.98 $\pm$ 0.17 ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) เมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐานและสัปดาห์ที่ 8 ในขณะที่ลดระดับไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ย ร้อยละ 15.91 $\pm$ 0.24 ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.002$) เมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐานและสัปดาห์ที่ 8 ($p<0.05$) สำหรับระดับ HDL-C พบว่ามีแนวโน้มลดลงทั้งในสัปดาห์ที่ 8 และ 16 แต่ยังคงอยู่ในระดับ HDL-C เป้าหมาย (> 40 มก./ดล.)

ตารางที่ 22 แสดงการเปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ในสัปดาห์ที่ 0 (ระดับไขมันพื้นฐาน) สัปดาห์ที่ 8 (ก่อนได้รับยา) และสัปดาห์ที่ 16 (หลังได้รับยา) พบว่า ในสัปดาห์ที่ 16 ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน สามารถลดระดับไขมัน โคเลสเตอรอลรวมได้เฉลี่ย ร้อยละ 20.03 $\pm$ 0.10 และลดระดับ LDL-C เฉลี่ย ร้อยละ 28.81 $\pm$ 0.13 ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.001$) เมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐานและสัปดาห์ที่ 8 ระดับไตรกลีเซอไรด์ลดลงเฉลี่ย ร้อยละ 5.54 $\pm$ 0.20 ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.05$) เมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐานและสัปดาห์ที่ 8 ในขณะที่ระดับ HDL-C มีแนวโน้มลดลงเช่นเดียวกัน ($p>0.05$) แต่ยังคงอยู่ในระดับ HDL-C เป้าหมาย การที่ระดับ HDL-C หลังได้รับยาลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับระดับ HDL-C พื้นฐานในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาทั้งสองกลุ่ม อาจมีส่วนสัมพันธ์กับภาวะความผิดปกติของการเมตะบอลิสมของน้ำตาลและไขมัน ภาวะความดันโลหิตสูงที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นร่วมด้วย การมีดัชนีมวลกายที่เกินมาตรฐาน (> 25กก./ม^2) รวมถึงการออกกำลังกายที่ไม่เพียงพอ[63] จึงควรให้ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มควบคุมการบริโภคอาหารและออกกำลังกายอย่างเคร่งครัดสม่ำเสมอต่อไป

ผลการศึกษานี้ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Nawrocki และคณะ[64] และ Bakker-Arkema RG และคณะ[21] ศึกษาถึงประสิทธิผลของยา Atorvastatin เปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่า ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง สามารถลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 35-41 ในขณะที่ยา Atorvastatin 5 มิลลิกรัม สามารถลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 17-29 ซึ่งการใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ก็คือการที่ผู้ป่วยจะได้รับยา ในขนาดครึ่งหนึ่ง ของการใช้ยา 10 มิลลิกรัม หรือเสมือนผู้ป่วยจะได้รับยา Atorvastatin วันละ 5 มิลลิกรัมนั่นเอง

ตารางที่ 21: แสดงการเปรียบเทียบระดับไขมันพื้นฐาน (สัปดาห์ที่ 0) หลังการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต (สัปดาห์ที่ 8) และหลังได้รับยา (สัปดาห์ที่ 16) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง

ชนิดของไขมันในเลือด	สัปดาห์ที่ 0 (N=25)	สัปดาห์ที่ 8 (N=25)	สัปดาห์ที่ 16 (N=25)	ร้อยละของการลดระดับไขมัน
Total Cholesterol	267.96 ± 44.69	274.68 ± 37.09 *	188.48 ± 34.34 f ♣	-30.68 ± 0.14
Triglyceride	169.54 ± 75.04	180.32 ± 80.41 *	146.08 ± 70.12 ♠ †	-15.91 ± 0.24
HDL-C	54.71 ± 13.12	52.76 ± 9.96 *	50.28 ± 10.09 *	-3.63 ± 0.16
LDL-C	176.05 ± 45.05	185.72 ± 30.09 *	109.24 ± 27.74 f ♣	-39.98 ± 0.17

* NS เปรียบเทียบกับ สัปดาห์ที่ 0

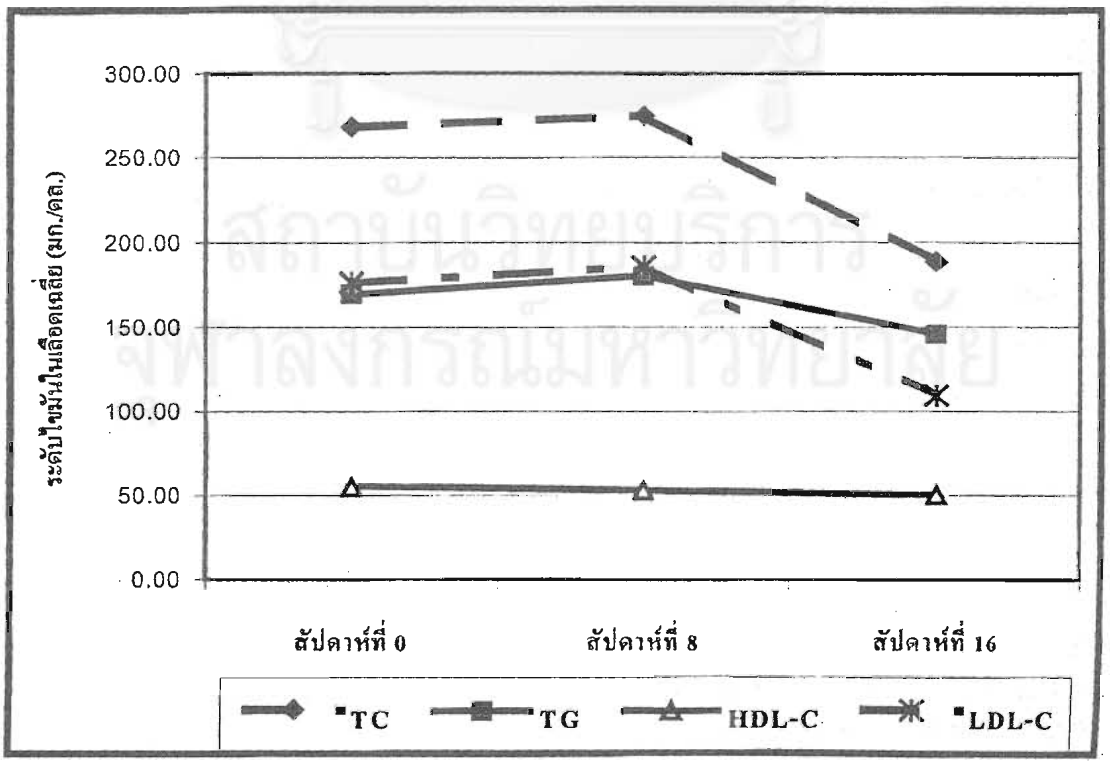
f p< 0.001 เปรียบเทียบกับ สัปดาห์ที่ 0

♠ p<0.05 เปรียบเทียบกับ สัปดาห์ที่ 0

♣ p<0.001 เปรียบเทียบกับ สัปดาห์ที่ 8

† p=0.002 เปรียบเทียบกับ สัปดาห์ที่ 8

รูปที่ 15: แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันชนิดต่างๆที่สัปดาห์ที่ 0 , 8 และ 16 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง



ตารางที่ 22: แสดงการเปรียบเทียบระดับไขมันพื้นฐาน (สัปดาห์ที่ 0) หลังการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต (สัปดาห์ที่ 8) และหลังได้รับยา (สัปดาห์ที่ 16) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

ชนิดของไขมันในเลือด	สัปดาห์ที่ 0 (N=26)	สัปดาห์ที่ 8 (N=25)	สัปดาห์ที่ 16 (N=25)	ร้อยละของการลดระดับไขมัน
Total Cholesterol	271.11 ± 51.39	267.96 ± 32.14 *	213.76 ± 31.79 f ♣	-20.03 ± 0.10
Triglyceride	168.85 ± 95.23	162.80 ± 91.80 *	141.16 ± 65.93 ♠ †	-5.54 ± 0.20
HDL-C	58.42 ± 15.54	53.12 ± 12.74 ♠	53.88 ± 12.76 ♠ $	1.79 ± 0.15
LDL-C	178.00 ± 44.80	185.80 ± 21.39 *	132.56 ± 27.20 f ♣	-28.81 ± 0.13

* NS เปรียบเทียบกับ สัปดาห์ที่ 0

$ NS เปรียบเทียบกับ สัปดาห์ที่ 8

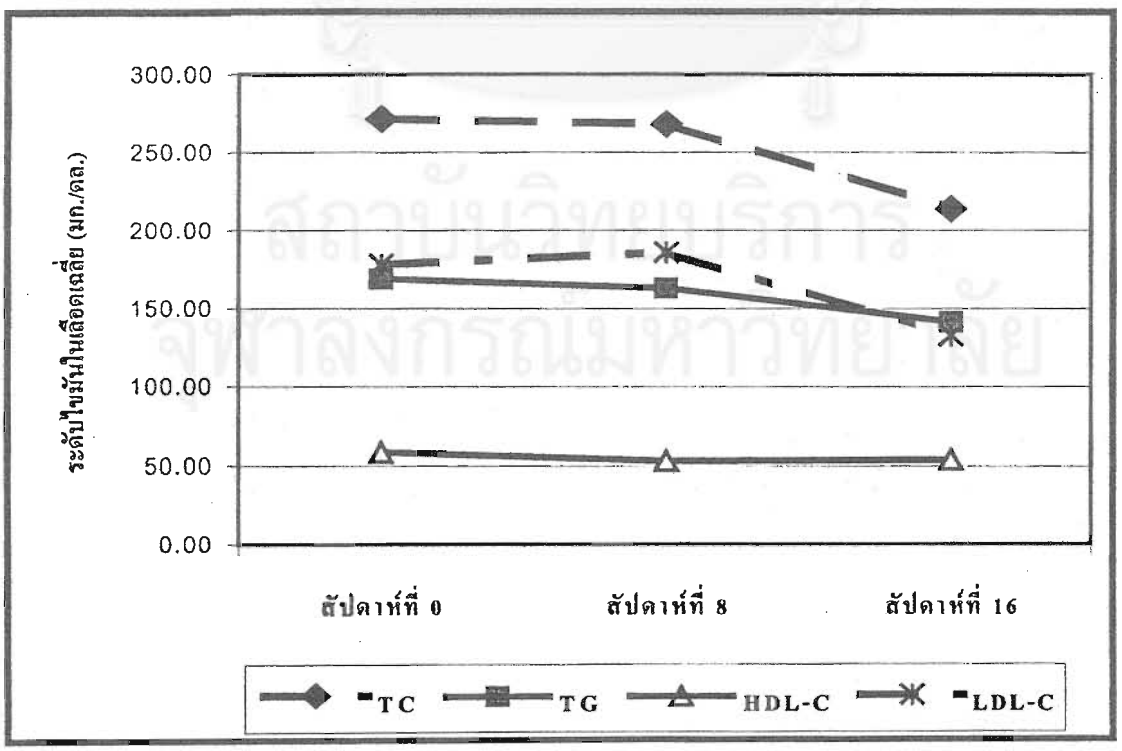
f p< 0.001 เปรียบเทียบกับ สัปดาห์ที่ 0

♣ p<0.001 เปรียบเทียบกับ สัปดาห์ที่ 8

♠ p<0.05 เปรียบเทียบกับ สัปดาห์ที่ 0

† p<0.05 เปรียบเทียบกับ สัปดาห์ที่ 8

รูปที่ 16: แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันชนิดต่างๆที่สัปดาห์ที่ 0 , 8 และ 16 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน



3. ผลการศึกษาเปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ย ระหว่างกลุ่มที่ใช้ Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง กับ Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

จากตารางที่ 23 พบว่าที่สัปดาห์ 16 การลดระดับไขมันในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.01$)กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งการลดระดับโคเลสเตอรอลรวม และ LDL-C แต่การลดระดับไตรกลีเซอไรด์ไม่มีความแตกต่างกัน ($p>0.05$) ทั้งในสัปดาห์ที่ 0, 8 และ 16 จากตารางที่ 23 พบว่า ในการศึกษาวิจัยนี้ การใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้งสามารถลดระดับโคเลสเตอรอลรวมได้ ร้อยละ 31 และลดระดับ LDL-C ได้ถึงร้อยละ 40 ในขณะที่การใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน สามารถลดระดับโคเลสเตอรอลรวมได้ร้อยละ 20 และลดระดับ LDL-C ร้อยละ 30 แต่เมื่อมีการเปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับไขมันในเลือดได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP ATP III (ดังตารางที่ 25) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน สามารถลดระดับไขมันได้ตามเกณฑ์ 16 ราย (ร้อยละ 64) และกลุ่มที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้งสามารถลดระดับไขมันได้ตามเกณฑ์ 19 ราย (ร้อยละ 76) ซึ่งไม่มีความแตกต่างกัน ($p=0.355$)

เมื่อจำแนกผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาวันละครั้งและวันเว้นวัน เพื่อศึกษาถึงรายละเอียดของกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและการลดระดับไขมันได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย (ดังตารางที่ 26) เปรียบเทียบกับจำนวนผู้ป่วยก่อนได้รับยาเมื่อจำแนกตามระดับปัจจัยเสี่ยง พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่ำและลดระดับไขมันได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย LDL-C < 160 มก./ดล. เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง 1 ราย (ร้อยละ 100) และอยู่ในกลุ่มวันเว้นวัน 3 ราย (ร้อยละ 75) กลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงปานกลางและลดระดับไขมันได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย LDL-C < 130 มก./ดล. เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง 12 ราย และได้รับการรักษาด้วยยาวันเว้นวัน 12 ราย โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่มี 10 year Risk Factors < 10% ในกลุ่มที่ได้รับยาวันละครั้ง 8 ราย (ร้อยละ 80) และผู้ป่วยที่ได้รับยาวันเว้นวัน 7 ราย (ร้อยละ 78) ผู้ป่วยที่มี 10 year Risk Factors 10-20% ในกลุ่มที่ได้รับยาวันละครั้ง 4 ราย (ร้อยละ 57) และผู้ป่วยที่ได้รับยาวันเว้นวัน 5 ราย (ร้อยละ 63) กลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงหรือมีโรคเบาหวานร่วมด้วยและลดระดับไขมันได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย LDL-C < 100 มก./ดล. ได้รับการรักษาด้วยยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง 6 ราย (ร้อยละ 86) และได้รับยาวันเว้นวัน 1 ราย (ร้อยละ 20)

จากการศึกษาวิจัยนี้ จึงสามารถยืนยันประสิทธิผลของการใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม ซึ่งบริหารยาแบบวันเว้นวัน เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้ คือ Jafari M และคณะ[34] และ Piamsomboon C และคณะ[35] โดยการวิจัยครั้งนี้ยืนยันผลการลดระดับไขมันในเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงชนิดการป้องกันปฐมภูมิ และมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในอนาคตทุกๆกลุ่ม โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงต่ำถึงปานกลางว่าสามารถลดระดับไขมันได้ถึงเกณฑ์เป้าหมายในระยะเวลาการรักษาด้วยยาที่เท่ากัน (8 สัปดาห์) เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง แต่อย่างไรก็ตาม แพทย์ควรพิจารณาถึงระดับไขมันเริ่มต้นของผู้ป่วยหลังได้รับการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตแล้วด้วยว่าต้องการลดระดับไขมันให้อยู่ในระดับใดจากระดับไขมันเริ่มต้น เนื่องจากร้อยละของการลดระดับไขมันในการใช้ยาซึ่งบริหารแบบวันเว้นวัน จะลดระดับไขมัน LDL-C ได้ร้อยละ 30 ในขณะที่ การใช้ยาแบบบริหารทุกวันจะลดระดับไขมัน LDL-C ได้ถึง ร้อยละ 40 ในระยะเวลา 8 สัปดาห์ ทั้งนี้การบริหารยาแบบวันเว้นวัน เสมือนผู้ป่วยจะได้รับยาในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวันซึ่งน้อยกว่าการบริหารยาวันละครั้งในขนาดยา 10 มิลลิกรัมต่อวัน

อย่างไรก็ตามก่อนการเลือกใช้ยาในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงสำหรับผู้ป่วยในกลุ่มการป้องกันปฐมภูมินี้ ผู้ป่วยควรได้รับการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตด้วยการปรับพฤติกรรมการบริโภค งดสูบบุหรี่ งดดื่มอัลกอฮอล์ และเพิ่มการออกกำลังกายก่อนอย่างน้อย 8-12 สัปดาห์ และในระหว่างการรักษาด้วยยาก็จำเป็นอย่างยิ่งที่ผู้ป่วยควรเคร่งครัดในการควบคุมการบริโภคร่วมด้วย เนื่องจากการมีภาวะไขมันในเลือดสูงมีความสัมพันธ์อย่างยิ่งกับดัชนีมวลกายที่สูงขึ้น ดังที่ AHA Dietary Guideline[61] กำหนดให้การลดน้ำหนักตัว ½-1 กิโลกรัมต่อสัปดาห์ในระยะเวลา 6 เดือน มีความเหมาะสมและเป็นวิธีที่ผู้ป่วยสามารถค่อยๆปรับเปลี่ยนพฤติกรรมอย่างไม่เร่งรีบ การลดน้ำหนักตัวลงได้ ร้อยละ 5-10 ของน้ำหนักตัวทั้งหมดจะช่วยลดปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจได้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 23: แสดงการเปรียบเทียบระดับไขมันพื้นฐาน (สัปดาห์ที่0), สัปดาห์ที่ 8 และระดับไขมันหลังได้รับยา (สัปดาห์ที่ 16) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) และวันเว้นวัน (AD)

ชนิดของไขมันในเลือด	กลุ่ม OD			กลุ่ม AD		
	สัปดาห์ 0 (N=25)	สัปดาห์ 8 (N=25)	สัปดาห์ 16 (N=25)	สัปดาห์ 0 (N=26)	สัปดาห์ 8 (N=25)	สัปดาห์ 16 (N=25)
โคเลสเตอรอลรวม	267.96± 44.69	274.68± 37.09	188.48± 34.34[f]	271.11± 51.39	267.96± 32.14	213.76± 31.79[f]
ไตรกลีเซอไรด์	169.54± 75.04	180.32± 80.41	146.08± 70.12[*]	168.85± 95.23	162.80± 91.80	141.16± 65.93[*]
HDL-C	54.71± 13.11	52.76± 9.96	50.28± 10.09[*]	58.42± 15.54	53.12± 12.74	53.88± 12.67[*]
LDL-C	176.05± 45.05	185.72± 30.09	109.24± 27.74[s]	178.00± 44.80	185.80± 21.39	132.56± 27.20[s]

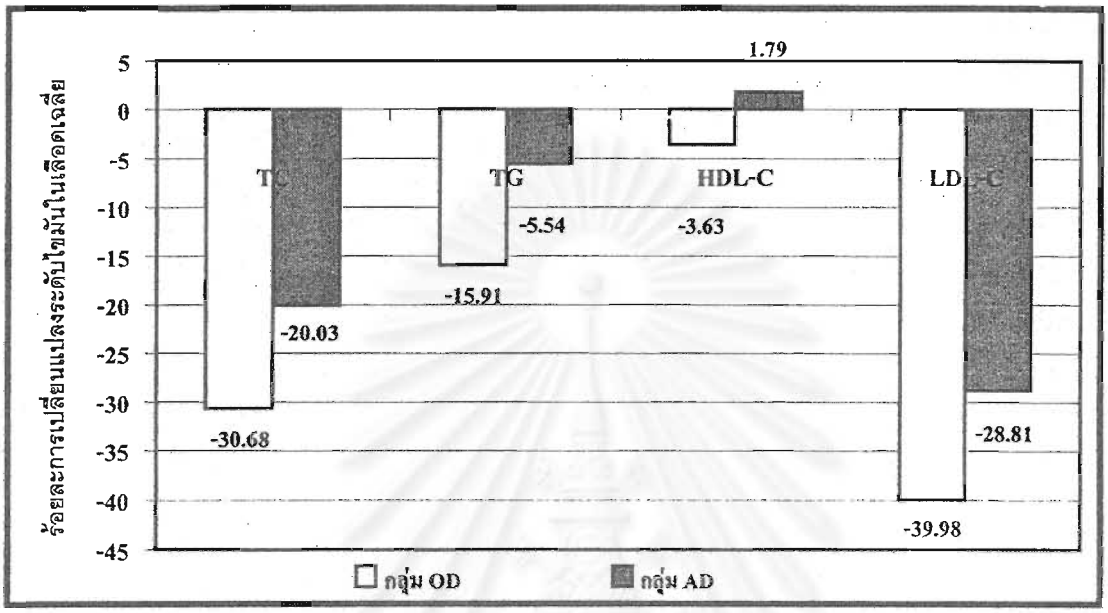
[f] p=0.01, [s] p<0.001 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม OD และ AD

[*] NS

ตารางที่ 24: แสดงการเปรียบเทียบร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับไขมัน (Mean ± SD) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) และวันเว้นวัน (AD)

ชนิดของไขมันในเลือด	กลุ่ม OD	กลุ่ม AD	P-Value
โคเลสเตอรอลรวม	-30.68 ± 0.14	-20.03 ± 0.10	p<0.01
ไตรกลีเซอไรด์	-15.91 ± 0.24	-5.54 ± 0.20	p=0.799
HDL-C	-3.63 ± 0.16	+1.79 ± 0.15	p=0.272
LDL-C	-39.98 ± 0.17	-28.81 ± 0.13	p<0.001

รูปที่ 17: แสดงการเปรียบเทียบร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) และวันเว้นวัน (AD)



ตารางที่ 25: แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดระดับไขมัน LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP III เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) และวันเว้นวัน (AD)

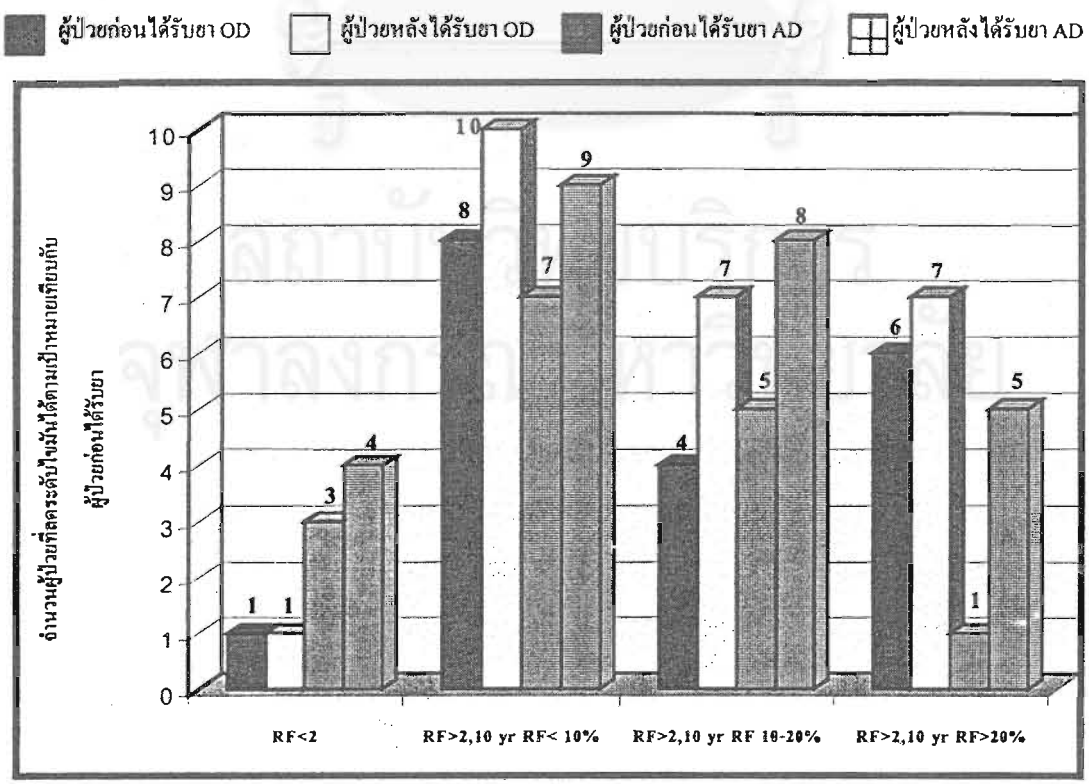
DATA	กลุ่ม OD (ร้อยละ)	กลุ่ม AD (ร้อยละ)	รวม (ร้อยละ)
LDL-C goal	19 (76)	16 (64) *	35 (70)
LDL-C not goal	6 (24)	9 (36)	15 (30)

* NS (p=0.355)

ตารางที่ 26: แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดระดับไขมันได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP III เมื่อเทียบกับจำนวนผู้ป่วยก่อนได้รับยา ระหว่างกลุ่ม ที่ได้รับยาวันละครั้ง (OD) และวันเว้นวัน (AD) แบ่งตามระดับปัจจัยเสี่ยง

ระดับปัจจัยเสี่ยง	LDL-C Goal (มก./ดล.)	กลุ่ม OD (ร้อยละ)	กลุ่ม AD (ร้อยละ)
Risk Factor < 2	< 160	1:1 (100)	3:4 (75)
Risk Factor ≥ 2 , 10 year RF < 10 %	< 130	8:10 (80)	7:9 (78)
Risk Factor ≥ 2 , 10 year RF 10-20 %	< 130	4:7 (57)	5:8 (63)
Risk Factor ≥ 2 , 10 year RF > 20 % หรือ DM	< 100	6:7 (86)	1:5 (20)

รูปที่ 18: แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดระดับไขมันได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP III เมื่อเทียบกับจำนวนผู้ป่วยก่อนได้รับยาระหว่างกลุ่ม ที่ได้รับยาวันละครั้ง (OD) และวันเว้นวัน (AD) แบ่งตามระดับปัจจัยเสี่ยง



4. ผลการศึกษาด้านความปลอดภัยและความร่วมมือในการรักษาด้วยยา

ในช่วงระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาทั้งในกลุ่มวันเว้นวันและทุกวัน เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า มีผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ระหว่างอยู่ในระยะที่ได้รับยา เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากยาหลังจากรับประทานยาไป 2 มื้อ โดยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนและมีท้องเสีย อ่อนเพลีย แพทย์สั่งหยุดยาและให้ออกจากโครงการวิจัยโดยไม่มีการให้ยา Atorvastatin ซ้ำอีกครั้ง จากการติดตามผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มต่อไปพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้งในสัปดาห์ที่ 16 มีผู้ป่วย 2 ราย มีระดับเอนไซม์ Creatine Kinase สูงขึ้นมากกว่าระดับสูงสุดของค่าปกติ 3 เท่า แพทย์จึงสั่งหยุดการใช้ยาในกลุ่ม STATINS ชั่วคราวและติดตามต่ออีก 8 สัปดาห์ถัดมา พบว่าระดับเอนไซม์ลดลงอยู่ในระดับสูงสุดปกติ แพทย์พิจารณาเปลี่ยนยาลดระดับไขมันจาก Atorvastatin เป็น Bile Acid Sequestrants สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน หลังการศึกษาในสัปดาห์ที่ 16 ตรวจพบผู้ป่วย 1 ราย มีระดับเอนไซม์ตับ (AST/ALT) สูงขึ้นมากกว่าระดับเอนไซม์พื้นฐาน(สัปดาห์ที่0) 3 เท่า แพทย์พิจารณาให้หยุดยาในกลุ่ม STATINS ชั่วคราวเช่นกัน และตรวจเอนไซม์ตับซ้ำในอีก 8 สัปดาห์ถัดมาพบว่าระดับเอนไซม์ลดลงอยู่ในระดับปกติ

ตารางที่ 28 แสดงถึงแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของระดับเอนไซม์ ทั้ง Creatine Kinase Aspartate aminotransferase (AST) Alanine aminotransferase (ALT) ในสัปดาห์ที่ 8 และสัปดาห์ที่ 16 จากตารางที่ 28 จะพบว่าไม่ได้มีการตรวจระดับเอนไซม์ Creatine Kinase ในผู้ป่วยทุกรายในสัปดาห์ที่ 8 และ 16 ทั้งนี้เนื่องจากมีความผิดพลาดบางประการระหว่างการสั่งตรวจและการอ่านคำสั่งของทางห้องปฏิบัติการชีวเคมี รวมถึงมีผู้ป่วย 2 รายไม่ได้ตรวจระดับเอนไซม์ AST/ALT ในสัปดาห์ที่ 8 เนื่องจากผู้ป่วยขอตรวจเลือดที่โรงพยาบาลใกล้บ้านและไม่ได้นำใบสั่งตรวจทางห้องปฏิบัติการไปด้วย แต่อย่างไรก็ตามพบว่าหลังได้รับยาจะมีแนวโน้มของเอนไซม์ทุกตัวเพิ่มขึ้น แต่เฉลี่ยแล้วยังอยู่ในระดับปกติ ซึ่งยาในกลุ่ม STATINS ทุกตัวสามารถก่อให้เกิดอาการข้างเคียงต่อตับและกล้ามเนื้อได้ซึ่งอาจสัมพันธ์กับชีวเคมีที่ผิดปกติของตับในผู้ป่วยแต่ละราย[65] และการเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าอาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงได้เพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าด้วย[40,65] การศึกษานี้พบการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Atorvastatin ใกล้เคียงกับ CURVE STUDY [29] โดยพบอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อความผิดปกติของทางเดินอาหาร ร้อยละ 1.96 ใน CURVE STUDY ไม่พบอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อตับและกล้ามเนื้อเนื่องจากเป็นการวิจัยระยะสั้นการตรวจพบว่ามีเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นอาจต้องใช้ระยะเวลามากกว่า 8 สัปดาห์ แต่จากงานวิจัยครั้งนี้พบว่าในระยะเวลาดังกล่าวสามารถพบอาการอันไม่พึงประสงค์ได้โดยพบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อ ร้อยละ 1.96 และร้อยละ 3.92 ตามลำดับจึงควรมีการติดตามระดับเอนไซม์ตับและ

กล้ามเนื้อเป็นระยะๆ ทุก 6-8 สัปดาห์โดยเฉพาะในระยะแรกของการสั่งใช้ยาในกลุ่ม STATINS หรือมีการเปลี่ยนขนาดยาที่รับประทาน

ตารางที่ 27: แสดงจำนวน(ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) และวันเว้นวัน (AD)

อาการอันไม่พึงประสงค์	กลุ่ม OD	กลุ่ม AD
ความผิดปกติต่อทางเดินอาหาร	-	1* (1.96)
เอนไซม์ตับสูง > 3 เท่าของ ระดับสูงสุดปกติ	-	1 (1.96)
เอนไซม์ CK สูง >3 เท่าของ ระดับสูงสุดปกติ	2 (3.92)	-

CK= Creatine Kinase

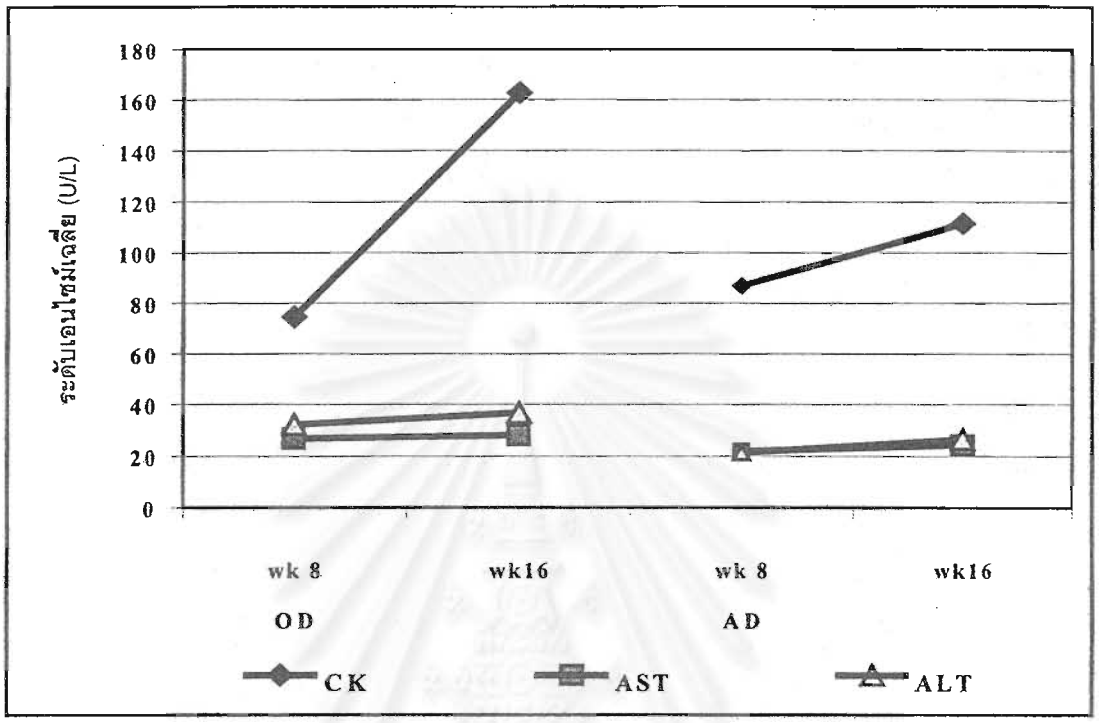
* ไม่ได้มีการทดลองให้ผู้ป่วยรับประทานยาซ้ำอีกครั้ง (Rechallenge)

ตารางที่ 28: แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของระดับเอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อ (Mean ± SD) ในสัปดาห์ที่ 8 และสัปดาห์ที่ 16 ของกลุ่มที่ใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) และวันเว้นวัน (AD)

เอนไซม์	กลุ่ม OD		กลุ่ม AD	
(ค่าปกติ : U/L)	สัปดาห์ 8	สัปดาห์ 16	สัปดาห์ 8	สัปดาห์ 16
CK (25-200 U/L)	74.60±21.65 (N=10)	162.45±202.73 (N=20)	86.83±40.4 (N=6)	111.41±61.71 (N=17)
AST (0-37 U/L)	26.60±11.37 (N=25)	28.17±15.15 (N=23)	21.92±6.32 (N=26)	24.20±10.79 (N=25)
ALT (0-40 U/L)	32.12±21.57 (N=25)	36.74±28.16 (N=23)	21.35±10.39 (N=26)	26.52±16.07 (N=25)

CK= Creatine Kinase, AST= Aspartate aminotransferase, ALT= Alanine aminotransferase

รูปที่ 19: แสดงแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของระดับเอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อ สัปดาห์ที่ 8 และสัปดาห์ที่ 16 ของกลุ่มที่ใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) และวันเว้นวัน (AD)



ตารางที่ 29: แสดงจำนวน(ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการรักษาของกลุ่มที่ใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง (OD) และวันเว้นวัน (AD)

ระดับความร่วมมือในการรักษา	กลุ่ม OD	กลุ่ม AD
High Compliance	16 (64)	14 (56)
Intermediate Compliance	7 (28)	9 (36)
Low Compliance	2 (8)	2 (8)

ความร่วมมือในการรักษาด้วยยาของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้ แบ่งออกเป็น 3 ระดับ คือ ผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือตามคำสั่งรักษาดีมาก (High Compliance) คือ ผู้ป่วยที่ไม่เคยพลาดนัดตรวจเลย ผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือตามคำสั่งรักษาปานกลาง (Intermediate Compliance) ในการวิจัยนี้กำหนดให้ผู้ป่วยที่มีการพลาดนัดตรวจ 1-2 สัปดาห์ จะจัดอยู่ในกลุ่มผู้ให้ความร่วมมือตามคำสั่งรักษาปานกลาง และผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือตามคำสั่งรักษาน้อย (Low Compliance) คือผู้ป่วยที่มีการพลาดนัดตรวจ นานกว่า 2 สัปดาห์ เนื่องจากงานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยระยะสั้น ผู้ป่วย 1 ราย มีการติดตาม 2 ระยะคือ ระยะการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต 8 สัปดาห์ และระยะการได้รับยาอีก 8 สัปดาห์ ซึ่งในระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา 8 สัปดาห์ จำนวนยาที่ผู้ป่วยได้รับจะเป็นจำนวนจำกัด สำหรับระยะเวลาดังกล่าว หากผู้ป่วยพลาดนัด ก็หมายถึงผู้ป่วยจะขาดยาไปตามระยะเวลาที่ผู้ป่วยพลาดนัด ตารางที่ 28 แสดงถึงจำนวนผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือตามคำสั่งรักษา พบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจนครบระยะเวลาการวิจัยทั้งสิ้น 50 ราย มีผู้ป่วยร้อยละ 92 (รวมผู้ป่วยทั้งในกลุ่มได้รับยาวันละครั้งและวันเว้นวัน) มีความร่วมมือตามคำสั่งรักษาปานกลางถึงดีมาก ในขณะที่มีผู้ป่วยอีกร้อยละ 8 ที่มีความร่วมมือตามคำสั่งรักษาน้อย จากการศึกษาของ Tsuyuki RT และคณะ [66] ถึงความร่วมมือในการรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือดจากการทำการศึกษาวิจัยทางคลินิก พบว่าจะมีผู้ป่วยร้อยละ 6-30 ที่มีความร่วมมือในการรักษาน้อยมากจนอาจหยุดใช้ยาเอง (Non Compliance) และพบในการศึกษาวิจัยทางคลินิกของผู้ป่วยในกลุ่มการป้องกันปฐมภูมิมากกว่าทุติยภูมิ เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มการป้องกันทุติยภูมิ จะมีความตระหนักถึงความสำคัญของการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงมากกว่ากลุ่มการป้องกันปฐมภูมิ และถึงแม้ว่าจากการศึกษานี้จะแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความร่วมมือตามคำสั่งรักษาดี แต่การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงด้วยยาในกลุ่ม STATINS เพื่อให้เห็นผลในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ร้อยละ 30 [Odd Ratio 0.7,95%CI(0.62-0.79)] และลดอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ ร้อยละ 29 [Odd Ratio 0.71,95%CI(0.56-0.91)]ในอนาคต[67] ต้องใช้ระยะเวลาในการรักษานานอย่างน้อย 5 ปี และพบว่าความร่วมมือตามคำสั่งรักษาลดลงตามระยะเวลาที่เพิ่มขึ้น[66,68] เนื่องจากมีปัจจัยหลายอย่างเข้ามาเกี่ยวข้อง เช่นผู้ป่วยสูงอายุมีปัญหาในการอ่านและจำวิธีการรับประทานยา การเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากยา ระดับการศึกษาของผู้ป่วย และปัญหาด้านค่าใช้จ่ายด้านยา ซึ่งหากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแล้วไม่มีความร่วมมือตามคำสั่งรักษาจะก่อให้เกิดการสิ้นเปลืองในการรักษาเพิ่มขึ้น การที่บุคลากรทางการแพทย์ทุกฝ่าย (แพทย์, พยาบาล, เภสัชกร, นักโภชนากร ฯลฯ) และผู้ป่วยตระหนักถึงความสำคัญข้อนี้จะทำให้การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงมีความคุ้มค่า และมีประสิทธิผลยิ่งขึ้นอย่างแน่นอน

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการลดระดับไขมันในเลือดและความปลอดภัยของการใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง กับ วันเว้นวัน ในผู้ป่วยภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงชนิดการป้องกันปฐมภูมิ โดยทำการวิจัยในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยนอกที่มีภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงและไม่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ที่มารับการรักษา ณ คลินิกโรคหัวใจและหลอดเลือด โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า จำนวนทั้งสิ้น 59 ราย แบ่งการศึกษาเป็น 2 ระยะ คือ ระยะการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต (8 สัปดาห์) และระยะการรักษาด้วยยา (8 สัปดาห์) โดยกำหนดระดับไขมันเป้าหมายตามแนวทางของ NCEP III จากการประเมินปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยเฉพาะราย มีผลการศึกษา ดังนี้

1. ระยะการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต

จากผู้ป่วยทั้งสิ้น 59 รายที่เข้าร่วมการศึกษา มีระดับไขมันพื้นฐานเฉลี่ย ดังนี้ ระดับโคเลสเตอรอลรวม 256.47$\pm$48.54 มก./ดล. ระดับไตรกลีเซอไรด์ 163.57$\pm$81.18 มก./ดล. ระดับ HDL-C 57.25$\pm$14.26 มก./ดล. และมีระดับ LDL-C 174.80$\pm$44.15 มก./ดล. หลังการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต มีผู้ป่วย 7 รายสามารถลดระดับไขมันลงได้ตามเป้าหมายของ NCEP III จึงไม่ต้องเข้าสู่ระยะการรักษาด้วยยา โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มีระดับไขมันเฉลี่ยหลังการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต คือ มีระดับโคเลสเตอรอลรวม 220.43$\pm$48.66 มก./ดล. ระดับไตรกลีเซอไรด์ 193.43$\pm$89.86 มก./ดล. ระดับ HDL-C 56.29$\pm$16.00 มก./ดล. และระดับ LDL-C 125.57$\pm$26.21 มก./ดล. ซึ่งพบว่ามีร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับโคเลสเตอรอลรวมลดลง ร้อยละ 8 และ LDL-C ลดลงร้อยละ 22 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับระดับไขมันพื้นฐาน ($p<0.05$) แต่ระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่มขึ้น ร้อยละ 61 และระดับ HDL-C ลดลงร้อยละ 11 เพราะระดับ HDL-C ที่ลดลงจะสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ จึงควรให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควบคุมอาหารต่อไปโดยเฉพาะอาหารจำพวกแป้งและน้ำตาล มีผู้ป่วยอีก 51 รายเข้าสู่ระยะการรักษาด้วยยา ผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่าหลังการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต มีผู้ป่วยร้อยละ 48 ที่ควบคุมอาหารได้ในระดับที่ 1 (Step I Diet) และอีก ร้อยละ 44 ควบคุมอาหารได้ในระดับที่ 2 (Step II Diet) ในขณะที่ระดับไขมันในเลือดกลับไม่ลดลงมากนักในสัปดาห์ที่ 8

2. ระยะการรักษาด้วยยา

จากผู้ป่วยทั้งสิ้น 51 ราย เมื่อเข้าสู่ระยะการรักษาด้วยยา ผู้ป่วยถูกสุ่มให้ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้งจำนวน 25 ราย และได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน จำนวน 26 ราย

2.1 เปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ย ก่อนและหลังได้รับยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง

พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีระดับไขมันก่อนได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง คือ ระดับโคเลสเตอรอลรวม 274.68±37.09 มก./ดล. ระดับไตรกลีเซอไรด์ 180.32±80.41 มก./ดล. ระดับ HDL-C 52.76±9.96 มก./ดล. และระดับ LDL-C 185.72±30.09 มก./ดล. และเมื่อได้รับยาเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์มีระดับไขมันในเลือดหลังการรับประทานยา คือ ระดับโคเลสเตอรอลรวม 188.48±34.34 มก./ดล. ระดับไตรกลีเซอไรด์ 146.08±70.12 มก./ดล. ระดับ HDL-C 50.28±10.09 มก./ดล. และระดับ LDL-C 109.24±27.74 มก./ดล. โดยมีร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือด คือ มีระดับโคเลสเตอรอลรวม ลดลงร้อยละ 30 และ LDL-C ลดลงร้อยละ 40 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐาน ($p<0.001$) และระดับไขมันหลังการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต ($p<0.001$) ระดับไตรกลีเซอไรด์ลดลงร้อยละ 15 ($p<0.05$) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐานและระดับไขมันหลังการปรับเปลี่ยนวิธีการดำเนินชีวิต ($p=0.002$) ในขณะที่ระดับ HDL-C ลดลงร้อยละ 4 ($p>0.05$) เมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐานและระดับไขมันหลังปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต (ดังตารางที่ 21)

2.2 เปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ย ก่อนและหลังได้รับยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีระดับไขมันก่อนได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน คือ มีระดับโคเลสเตอรอลรวม 267.96±32.14 มก./ดล. ระดับไตรกลีเซอไรด์ 162.80±91.80 มก./ดล. ระดับ HDL-C 53.12±12.74 มก./ดล. และระดับ LDL-C 185.80±21.39 มก./ดล. และมีระดับไขมันในเลือดหลังการรับประทานยา คือ ระดับโคเลสเตอรอลรวม 213.76±31.79 มก./ดล. ระดับไตรกลีเซอไรด์ 141.16±65.93 มก./ดล. ระดับ HDL-C 53.88±12.76 มก./ดล. และระดับ LDL-C 132.56±27.20 มก./ดล. โดยมีร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือด คือ มีระดับ

โคเลสเตอรอลรวมลดลงร้อยละ 20 และ LDL-C ลดลงร้อยละ 30 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐาน ($p<0.001$) และระดับไขมันหลังการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต ($p<0.001$) ระดับไตรกลีเซอไรด์ลดลงร้อยละ 5 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับระดับไขมันพื้นฐาน ($p<0.05$) และระดับไขมันหลังการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต ($p<0.05$) ในขณะที่ระดับ HDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 2 ($p>0.05$) เมื่อเทียบกับระดับไขมันหลังการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต

2.3 เปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ย ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง และวันเว้นวัน

ระดับไขมันหลังการรักษาด้วยยาพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาวันละครั้ง ลดระดับโคเลสเตอรอลรวมได้ ร้อยละ 30 ลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 40 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาวันเว้นวัน ลดระดับโคเลสเตอรอลรวมร้อยละ 20 และลดระดับ LDL-C ร้อยละ 30 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.01$ และ $p<0.001$) สำหรับการเปลี่ยนแปลงของระดับไตรกลีเซอไรด์ และ HDL-C พบว่าลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ร้อยละ 15 และระดับ HDL-C ลดลงร้อยละ 4 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในขณะที่ กลุ่มที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวันลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ร้อยละ 5 และสามารถเพิ่มระดับ HDL-C ได้ร้อยละ 2 แต่พบว่าไม่แตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่ม ($p>0.05$)

เมื่อเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดระดับไขมันได้ตามเป้าหมายของ NCEP III พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา วันละครั้ง 19 ราย (ร้อยละ 76) และผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาวันเว้นวัน 16 ราย (ร้อยละ 64) สามารถลดระดับไขมันได้ตามเป้าหมาย แต่ไม่มีความแตกต่างกัน ($p=0.355$) ในทุกๆกลุ่มปัจจัยเสี่ยงโดยพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่ำซึ่งลดระดับไขมันได้ตามเป้าหมาย (LDL-C Goal < 160 มก./ดล.) เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง ร้อยละ 100 และได้รับการรักษาด้วยยา วันเว้นวัน ร้อยละ 75 กลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงปานกลางและสามารถลดระดับไขมันได้ตามเป้าหมาย (LDL-C < 130 มก./ดล.) แบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อยคือผู้ป่วยที่มี 10 year risk factors น้อยกว่าร้อยละ 10 ที่ลดระดับไขมันได้ตามเป้าหมายเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง ร้อยละ80 และเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาวันเว้นวัน ร้อยละ 78 กลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงปานกลาง และมี 10 year risk factors ร้อยละ 10-20 ที่ลดระดับไขมันได้ตามเป้าหมายเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Atorvastatin วันละครั้ง ร้อยละ 57 และได้รับการรักษาด้วยยาวันเว้นวัน ร้อยละ 63 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง มี 10 year risk factors มากกว่าร้อยละ 20 หรือเป็นเบาหวาน (LDL-C Goal < 100 มก./ดล.) และ

สามารถลดระดับไขมันได้ตามเป้าหมายเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง ร้อยละ 86 และได้รับการรักษาด้วยยาวันเว้นวัน ร้อยละ 20 แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เพื่อลดระดับไขมัน LDL-C ให้ลงสู่ระดับไขมันเป้าหมายของ NCEP III ไม่แตกต่างกับการใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง ซึ่งเท่ากับเป็นการลดค่าใช้จ่ายในผู้ป่วยกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงต่ำถึงปานกลางได้ แต่ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในอนาคตและต้องการลดระดับโคเลสเตอรอลมาก ยังต้องใช้ยาในรูปแบบการบริหารแบบทุกวัน

2.4 ผลด้านความปลอดภัยและความร่วมมือในการรักษาด้วยยา

ผลการศึกษาติดตามระดับเอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อ และผลข้างเคียงอื่นๆซึ่งอาจเกิดกับผู้ป่วยขณะที่ได้รับการรักษาด้วยยา พบว่า มีผู้ป่วย 4 ราย ที่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ในการวิจัยนี้ โดยผู้ป่วย 1 ราย ที่ได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร จนต้องหยุดยาและออกจากการวิจัยระหว่างการวิจัย หลังการศึกษาในสัปดาห์ที่16 ของการได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน มีผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 1.96) มีระดับเอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้นมากกว่า 3 เท่าของระดับสูงสุดปกติ และหลังจากการศึกษาในสัปดาห์ที่16 ของการได้รับยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 3.92) มีระดับเอนไซม์ Creatine Kinase สูงขึ้นมากกว่า 3 เท่า ของระดับสูงสุดปกติ สำหรับด้านความร่วมมือตามคำสั่งรักษา พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 92 ทั้งในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัมวันละครั้งและวันเว้นวัน มีความร่วมมือตามคำสั่งรักษาปานกลางถึงดีมาก โดยพบผู้ป่วยเพียง ร้อยละ 8 ที่มีความร่วมมือตามคำสั่งรักษาน้อย

จากงานศึกษาวิจัยนี้พบว่า ประสิทธิผลของการใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม บริหารยาแบบวันละครั้ง สามารถลดระดับ LDL-C ลงได้ถึงร้อยละ 40 ในขณะที่การใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัมซึ่งบริหารแบบวันเว้นวัน ลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 30 โดยจำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายของ NCEP ATP III ไม่แตกต่างกันในทุกกลุ่มปัจจัยเสี่ยง ระหว่างการบริหารยาทั้ง 2 วิธี โดยเฉพาะเป็นการลดค่าใช้จ่ายด้านยาในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำหรือปานกลาง เพราะเท่ากับใช้ยาเพียงวันละ 5 มิลลิกรัม แต่กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงและต้องการลดระดับโคเลสเตอรอลมาก จำเป็นต้องใช้ยาทุกวันซึ่งเท่ากับใช้ยาวันละ 10 มิลลิกรัม

ข้อเสนอแนะ

1. ด้านรูปแบบการวิจัยในอนาคต

1.1 เนื่องจากงานวิจัยนี้ศึกษาเฉพาะด้านประสิทธิผลในการลดระดับไขมันในเลือดและความปลอดภัยของการใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม บริหารยาวันละครั้ง เปรียบเทียบกับการบริหารยาวันเว้นวัน เนื่องจากมีสมมติฐานว่า หากการบริหารยาแบบวันเว้นวัน สามารถให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกับการบริหารยาแบบวันละครั้งแล้ว ก็จะสามารถลดค่าใช้จ่ายด้านยาลงครึ่งหนึ่ง ในขณะที่การศึกษานี้ไม่ได้ครอบคลุมถึงเรื่องของค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลทั้งหมด ดังนั้นเพื่อยืนยันว่าการใช้ยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัม บริหารแบบวันเว้นวัน มีประสิทธิผลและความคุ้มค่าควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในเรื่อง Cost-Effectiveness ในกลุ่มผู้ป่วยที่มากขึ้น และระยะเวลาที่นานขึ้นด้วย

1.2 การศึกษาวิจัยครั้งนี้ ศึกษาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยชนิดการป้องกันปฐมภูมิ ไม่ได้ครอบคลุมถึงผู้ป่วยในกลุ่มการป้องกันทุติยภูมิ หากจะมีการนำผลจากการวิจัยไปใช้ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ควรมีความตระหนักอย่างยิ่งว่า ผู้ป่วยในกลุ่มทุติยภูมิมีความจำเป็นต้องลดระดับ LDL-C ให้ต่ำกว่า 100 มก./ดล. ซึ่งจะช่วยป้องกันการเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบได้ จึงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยกลุ่มการป้องกันทุติยภูมิด้วย ว่าการใช้ยาด้วยการบริหารแบบวันเว้นวันจะมีประสิทธิผลและความปลอดภัยเช่นเดียวกับในผู้ป่วยกลุ่มการป้องกันปฐมภูมิหรือไม่

2. ด้านการพัฒนาเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

2.1 เนื่องจากงานวิจัยทางคลินิกโดยเฉพาะ เรื่องภาวะไขมันในเลือดสูง มีความสัมพันธ์อย่างยิ่งกับพฤติกรรมการบริโภคของผู้ป่วย เครื่องมือที่ใช้วัดรูปแบบหรือพฤติกรรมการบริโภคจึงควรมีมาตรฐาน และใช้อย่างแพร่หลาย ตัวอย่างในงานวิจัยนี้ ได้ดัดแปลงเครื่องมือแบบสอบถามจาก MEDFICTS Dietary Assessment Questionaire จัดทำโดย National Institutes of Health, Heart, Lung and Blood Institute ซึ่งเป็นแบบประเมินที่สะดวกและง่ายสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และผู้ป่วยในการประเมินตนเองด้านพฤติกรรมการบริโภค โดยผู้ป่วยต้องมีความรู้เรื่องสัดส่วนของการบริโภคอาหารในแต่ละวันด้วย หากมีการปรับปรุงแบบสอบถามดังกล่าวให้เหมาะสมกับ ชนิดและปริมาณอาหารของไทย ที่สามารถบริโภคได้ในแต่ละวันอย่างมีมาตรฐานและเป็นที่ยอมรับ ก็สามารถนำเผยแพร่ให้บุคลากรทางการแพทย์และผู้ป่วยใช้ประเมิน

พฤติกรรมได้สะดวกยิ่งขึ้น ในงานวิจัยนี้พบว่ายังมีข้อบกพร่องในการประเมินผลการควบคุมพฤติกรรมการบริโภคของผู้ป่วย เนื่องจากแบบสอบถามที่ใช้ครั้งนี้เป็นการดัดแปลงให้ใกล้เคียงกับการประเมินคะแนนตามแบบเดิม โดยได้รับการตรวจสอบจากผู้เชี่ยวชาญเพียงท่านเดียว ซึ่งอาจมีความแตกต่างได้ในรายละเอียด จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องปรับปรุงและพัฒนาเครื่องมือนี้ขึ้นใหม่

3. ด้านขั้นตอนในการศึกษาวิจัย

3.1 งานวิจัยทางคลินิกที่ต้องมีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการบริโภคของผู้ป่วย ควรมีความร่วมมือจากบุคลากรทางการแพทย์โดยเฉพาะอย่างยิ่ง นักโภชนากรหรือผู้เชี่ยวชาญด้านการกำหนดอาหาร เพื่อให้มีความชัดเจนในการแนะนำรายการอาหารและการคำนวณปริมาณพลังงานให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มที่ทำการศึกษาวิจัยยังเป็นกลุ่มที่ไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจร่วมด้วย หากผู้ป่วยควบคุมการบริโภคอย่างเคร่งครัด อาจพบว่าไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาก็เป็นได้

3.2 จากการศึกษานี้แสดงว่าการที่มีบุคลากรทางการแพทย์ (แพทย์, เภสัชกร) ให้ความรู้กระตุ้นเตือนให้ผู้ป่วยมีความรู้ความเข้าใจเรื่องโรคและการรักษา จะทำให้ผู้ป่วยตระหนักถึงความสำคัญของการดูแลตัวเองมากขึ้น จึงน่าจะมีการร่วมมือกันระหว่างบุคลากรทางการแพทย์ ได้แก่ แพทย์ เภสัชกร พยาบาล นักโภชนากร รวมถึงตัวผู้ป่วย และญาติหรือผู้ดูแล ให้ความสำคัญของการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมด้านต่างๆ ด้วยความเต็มใจ และเข้าใจ ซึ่งจะส่งผลต่อการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. ปิยะมิตร ศรีธรา. Definition, Diagnosis and Epidemiology of Dyslipidemia. ใน พึงใจ งามอุโฆษ บรรณาธิการ, ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ, หน้า 7-11. กรุงเทพมหานคร: ห้างหุ้นส่วนจำกัดมาฉลองคุณ. 2542.
2. มนต์ชัย ชาลประวรรตน์. การดูแลรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ใน วิทยา ศรีดามา บรรณาธิการ, ตำราอายุรศาสตร์1, หน้า 158-180. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ยูนิตี้ พับลิเคชัน. 2541.
3. วิชัย ตันไพจิตร,พึงใจ งามอุโฆษ.บรรหาร กออนันตกุล,หญิงน้อย อุบลเดชประชารักษ์,วรรณี นิธิยานันท์,วิทยา ศิริดามา,ชัยชาญ ดีโรจนวงศ์. แนวทางการรักษาไขมันในเลือดผิดปกติ ใน วิทยา ศรีดามา บรรณาธิการ, Clinical Practice Guideline ทางอายุรกรรม พ.ศ.2542-2543, หน้า 297-307. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ยูนิตี้พับลิเคชัน. 2542.
4. National Cholesterol Education Program. Second Report of The Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). Circulation 1994 (89): 1329-1445.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Programe (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001 (285): 2486-2497.
6. Pedersen TR, Ollsson AG, Faergeman O, Kjeshus J, Wedel H,Berg K and et al. Lipoprotein Change and Reduction in the Incidence of Major Coronary Heart Diease Events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Circulation 1998 (97): 1453-1460.
7. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG and et al. The Effect Of Pravastatin on Coronary events after Myocardial Infraction in Patients with Average Cholesterol levels (CARE). N Eng J Med 1996 (335): 1001-1009.
8. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a board range of initial cholesterol levels. The long term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (Lipid) Study Group. N Eng J Med 1998 (339): 1349-1357.
9. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of Pravastatin and Plasma Lipids on Clinical Events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). Circulation 1998 (97): 1440-1445.

10. Gotto AM, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S and et al. Relation Between Baseline and On Treatment Lipid Parameters and First Acute Major Coronary Events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/Tex CAPS). Circulation 2000 (101): 477-484.

11. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol lowering with Simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A Randomised Placebo-Controlled Trial. Lancet 2002 (306): 7-22.

12. Gooto AM.Statin Therapy: Where Are We? Where Do We Go Next? Am J Cardiol 2001(87) (suppl): 13B-18B.

13. Malhotra S, Grorer A, Munjal G. Status of Statins: Indications, Utilization, and Unanswered Questions. Medscape Pharmacotherapy [online]. 2001. Available from URL:http://www.medscape.com/Medscape/ Pharmacology/journal/2001/V03.n03/ mp0502.malh/mp 0502.malh01.html. [2001, May 4]

14. Davies MJ. Going From Immutable to Mutable Atherosclerotic Plaques. Am J Cardiol 2001 (88)(Suppl): 2F-9F.

15. Kreisberg RA. Art and Science of Statin Use. Cli Rev Spring [online]. 2000. Available from: URL:http://www.medscape.com/ SMA/ClinicalReviews/2000/spring 00/ cr S00.08.krei/cr S00.08.krei-01.html[2000, May 6]

16. Malinowski JM. Atorvastatin: A Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A Reductase inhibitor. Am J Health-Syst Pharm 1998 (55): 2253-2267.

17. พัชรินทร์ สุภาพโสภณ, ชะอรสิน สุขศรีวงศ์. รูปแบบการสั่งใช้ยายับยั้งไฮดรอกซีเมทิลกลูตาริล โคเอรีดักเทส, [วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพมหานคร: บัณฑิต วิทยาลัยมหาวิทยาลัยมหิดล ; 2542.

18. Blumenthal RS. Statin: Effective antiatherosclerotic therapy. Am Heart J 2000 (139): 577-583.

19. Statin Guidance. Implementation Guidance for HMG-CoA Reductase Inhibitor ("STATIN") Contract. [online]. Available from: URL:http://www.unpa.org/statin.htm [1999 ,August 27]

20. Jacobson TA. "The lower the better" in Hypercholesterolemia Therapy: A Reliable Clinical Guideline? Ann Intern Med 2000 (133): 549-554.

21. Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, Davignon J, Isaacsohn JL, Weiss SR and

et al. Efficacy and Safety of a New HMG-CoA Reductase Inhibitor, Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolemia. JAMA 1996 (275): 128-133.

22. Pitt B, Waters D, Brown WV, Boven VAJ, Schwartz L and et al. Aggressive Lipid-Lowering Therapy Compared With Angioplasty In Stable Coronary Artery Disease. N Eng J Med 1999 (341): 70-6.

23. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waterrs D and et al. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes. The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2001 (285): 1711-1718.

24. Koren MJ, Smith DG, Hunninghake DB, Davidson MH, McKenney JM, Wiess SR and et al. The Cost of Reaching National Cholesterol Education Programe (NECP) Goals in Hypercholesterolemic Patients: A comparison of Atorvastatin, Simvastatin, Lovastatin and Fluvastatin. Pharmacoeconomics 1998 (14): 59-70.

25. Bottorff M, Hansten P. Long – term Safety of Hapatic Hydroxymethly Glutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors. Arch Intern Med 2000 (160): 2273-2280.

26. Beaird SL. HMG-CoA Reductase Inhibitors: Assessing Differences in Drug Interactions and Safety Profiles. J Am Pharm Assoc 2000 (40): 637-644.

27. Insull W. The Problem of compliance to Cholesterol altering therapy. J Intern Med 1997 (241): 317-325.

28. Mansur AP, Mattar A.PL, Tsubo CE, Simao DT, Yoshi FR, Daci K. Prescription and Adherence to Statins of Patients with Coronary Artery Disease and Hypercholesterolemia. Arq Bras Cardiol 2001 (76): 115-118.

29. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative Dose Efficacy Study of Atorvastatin Versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, and Fluvastatin in Patient With Hypercholesterolemia (The CURVES Study). Am J Cardiol 1998 (81): 582-587.

30. Furberg CD, Herrington DM, Psaty BM. Are Drugs within a class interchangeable? Lancet 1999 (354): 1202-1204.

31. Metz CA, Lucas KH. Alternate-Day Dosing of HMG-CoA Reductase Inhibitors for Cholesterol Reduction. Ann Pharmacother 2001 (35): 496-500.

32. Rindone JP, Achacoso R, Bledsoe R. Effect of Lovastatin Administratered Every Other day on Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol > 160 mg/dl. Am J Cardiol 1995 (76): 312-313.

33. Rindone JP, Hiller D, Arriola G. A Comparison of Fluvastatin 40 mg Every Other day versus

20 mg Every Day in Patients with Hypercholesterolemia. Pharmacotherapy 1998 (18): 836-839.

34. Jafari M, Ebrahimi R, Ballian H, Okamoto M, Ateshkadi A. Efficacy of Alternate Day Dosing Versus Everyday Dosing with Atorvastatin [Abstract]. Pharmacoterapy 1999 (19): 1197.

35. Piamsomboon C, Laothavorn P, Saguanwan S, Chatlaong B, Nasawadi C, Tanprasert P and et al. Efficacy and Safety of Atorvastatin 10 mg Every Other Day in Hypercholesterolemia. J Med Assoc Thai 2002 (85): 297-300.

36. โครงการรักหัวใจใส่ใจโคเลสเตอรอล [Online]. แหล่งที่มา: http//www.heartandcholesterol.com [28 มีนาคม 2545].

37. จันทร์เพ็ญ ชูประภาวรรณ: รายงานสถานะสุขภาพอนามัยของประชาชนไทย พ.ศ. 2534-2535; สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุขไทย

38. พัชรา แพนพันธ์อ้วน (ผู้บันทึก). รายงานการประชุม Cardiovascular Epidemiology meeting วันที่ 31 พฤษภาคม – 1มิถุนายน 2544 [Online]. แหล่งที่มา:http//www.thaiheart.org/epidemiology/epi_meeting_2001.htm. [8 สิงหาคม 2545]

39. Davidson MH, Jacobson TA. How Statins Work: The Development of Cardiovascular Disease and Its Treatment with 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors.[CME] [Online]. 2001. Available from: URL:http//www.medscape.com [2001, Dec 15]

40. Han PK, Gong WC, Gill MA. Current Pathophysiology, Classification, Diagnosis and Treatment Options of Dyslipidemia. Pharmacy Times 2000 (Feb): pp75-102.

41. บรรจบ ชุณหสวัสดิกุล, ลลิตา ธีระสิระ. ถ้างพิษ 30 วันไขมันลด. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์รวมทรรศน์, 2544.

42. บรรหาร กออนันตกุล. From Endothelium to Atherosclerosis and Plaque Rupture. ใน พึงใจ งามอุโฆษ บรรณาธิการ, ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ, หน้า 13-24. กรุงเทพมหานคร: ห้างหุ้นส่วนจำกัดมาฉลองคุณ. 2542.

43. Elisaf M. The Treatment of Coronary Heart Disease: An Update: Part 1: An Over The Risk Factors Cardiovascular Disease. Current Medical Research and Opinion [Online]. 2001. Available from: URL:http//www.medscape.com/librapharm/CMRO/2001/v17.n01/cmr1701.03.clis/cmr1701.03.elis-01.html [2001, Dec 15]

44. National Cholesterol Education Program (NCEP). Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III; ATP III) 2001

45. McKenney JM. New Guidelines for Managing Hypercholesterolemia. J Am Pharm Assoc 2001 (41): 596-607.

46. National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute. Step by Step eating to lower your high blood cholesterol. [Online]. 2001. Available from: URL:http://rover2.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/chol/sbs-chol/

47. กองโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข.ตารางแสดงคุณค่าอาหารไทยในส่วนที่กินได้ 100 กรัม. กรกฎาคม 2530.

48. Fedder DO, Koro CE, L'Italien GJ. New National Cholesterol Education Program III Guideline for Primary Prevention Lipid-Lowering Drug Therapy: Projected Impact on the Size, Sex and age Distribution of the Treatment-Eligible Population. Circulation 2002 (105): 152-156.

49. Shepherd J. Economics of Lipid lowering in Primary Prevention: Lessons from the West of Scotland Coronary Prevention Study. Am J Cardiol 2001 (87)(suppl): 19B-22B.

50. Johannesson M. At What Coronary Risk Level is It Cost-Effective to Initiate Cholesterol Lowering Drug Treatment in Primary Prevention? Eur Heart J 2001 (22): 919-925.

51. Farmer JA. Economic Implications of Lipid-Lowering Trial: Current Considerations in Selecting a Statin. Am J Cardiol 1998 (82): 26M-31M.

52. Jacobson TA, Schein JR, Williamson A, Ballantyne CM. Maximizing the Cost-Effectiveness of Lipid-lowering Therapy. Arch Intern Med 1998 (158): 1977-1989.

53. Lea AP, McTavish D. Atorvastin: A Review of Its Pharmacology and Therapeutic Potential in the Management of Hyperlipidemias. Drug 1997 (53): 828-847.

54. Davidson M, McKenney J, Stein E, Schrott H, Bakker-Arkema R and et al. Comparison of One-Year Efficacy and Safety of Atorvastatin versus Lovastatin in Primary Hypercholesterolemia. Am J Cardiol 1997 (79): 1475-1481.

55. Bertolini S, Bittolo Bon G, Campbell LM and et al. Efficacy and safty of atorvastatin compared to pravastatin in patients with hypercholesterolemia. Atherrosclerosis 1997. In press.

56. Dart A, Jerums G, Geoffrey N, D'Emden M, Hamilton-Craig I and et al. A Multicenter, Double-Blind, One-Year Study Comparing Safety and Efficacy of Atorvastatin versus

Simvastatin in Patients with Hypercholesterolemia. Am J Cardiol 1997 (80): 39-44.

57. อัชรยา สำเภาเงิน. การบริบาลทางเภสัชกรรม สำหรับผู้ป่วยนอกภาวะโคเลสเตอรอลสูงที่โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า, [วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพมหานคร: บัณฑิตวิทยาลัยจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2542.

58. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D and et al. Effects of Intensive Blood Pressure Lowering and Low Dose Aspirin In Patients with Hypertension: Principle results of The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Randomized Trial. Lancet 1998 (351): 1755-62.

59. Rao SV, Donahue M, Pi-Sunyer X and Fuster V. Obesity as A Risk Factor In Coronary Artery Disease. Am Heart J 2001 (142): 1102-7.

60. Vega GL. Obesity, The Metabolic Syndrome, And Cardiovascular Disease. Am Heart J 2001 (142): 1108-16.

61. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR and et al. AHA Dietary Guidelines Revision 2000: A Statement for Healthcare Professionals From the Nutrition Committee of American Heart Association. Circulation 2000 (102): 2284-99.

62. Fleming RM. The Effect of High-, Moderate-, and Low-Fat Diets on Weight Los and Cardiovascular Disease Risk Factors. Prev Cardiol 2002 (5): 110-118.

63. Jeppesen J, Hein HO, Saudicani P and Gyntelberg F. Low Triglycerides-High High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Ischemic Heart Disease. Arch Intern Med 2001 (161): 361-366.

64. Nawrocki JW, Weiss SR, Davison MH, Sprecher DL, Schwartz SL and et al. Reduction of LDL Cholesterol by 25% to 60% in Patients With Primary Hypercholesterolemia by Atorvastatin, a New HMG-CoA Reductase Inhibitor. Atriosc Thromb Vasc Biol 1995 (15): 678-682.

65. Robert WC. The Rule of 5 and The Rule of 7 In Lipid Lowering by STATINS Drugs. Am J Cardiol 1997 (80): 106-107.

66. Tsuyuki RT, Bungard TJ. Poor Adherence with Hypolipidemic Drugs: A Lost Opportunity. Pharmacotherapy 2001 (21): 576-582.

67. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of Lipid Lowering Drugs for Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Meta-analysis of Randomised Trial. BMJ 2000(321): 1-5.

68. Insull W. The Problem of Compliance to Cholesterol altering Therapy. J Intern Med 1997 (241): 317-325.

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

การประเมินคะแนนความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดภายใน 10 ปี จาก Framingham Score สำหรับ*เพศชาย*

Risk Factors	Age (Years)									
	20-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79
Age	-9	-4	0	3	6	8	10	11	12	13
Smoked any in past month, Add:	8	8	5	5	3	3	1	1	1	1
Total Cholesterol (mg/dl)										
< 160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
160-199	4	4	3	3	2	2	1	1	0	0
200-239	7	7	5	5	3	3	1	1	0	0
240-279	9	9	6	6	4	4	2	2	1	1
≥ 280	11	11	8	8	5	5	3	3	1	1
HDL Cholesterol (mg/dl)										
≥ 60	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
50-59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40-49	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
< 40	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Untreated systolic blood pressure (Use this section only if the patient is not taking drugs for blood pressure)										
< 130	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
130-159	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
≥ 160	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Treated systolic blood pressure (Use this section only if the patient taking drugs for high blood pressure)										
< 120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
120-129	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
130-159	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
≥ 160	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Score										

การประเมินคะแนนความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดภายใน 10 ปี จาก Framingham Score สำหรับ*เพศหญิง*

Risk Factors	Age (Years)									
	20-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79
Age	-7	-3	0	3	6	8	10	12	14	16
Smoked any in past month, Add:	9	9	7	7	4	4	2	2	1	1
Total Cholesterol (mg/dl)										
< 160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
160-199	4	4	3	3	2	2	1	1	1	1
200-239	8	8	6	6	4	4	2	2	1	1
240-279	11	11	8	8	5	5	3	3	2	2
≥ 280	13	13	10	10	7	7	4	4	2	2
HDL Cholesterol (mg/dl)										
≥ 60	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
50-59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40-49	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
< 40	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Untreated systolic blood pressure (Use this section only if the patient is not taking drugs for blood pressure)										
< 120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
120-129	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
130-139	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
140-159	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
≥ 160	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Treated systolic blood pressure (Use this section only if the patient taking drugs for high blood pressure)										
< 120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
120-129	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
130-139	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
140-159	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
≥ 160	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Score										

ตารางประเมินคะแนนความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดภายใน 10 ปี

MEN		WOMEN	
Point Total	**10-Year Risk %**	**Point Total**	**10-Year Risk %**
< 0	< 1	< 9	< 1
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25	≥ 25	≥ 30
≥ 17	≥ 30		

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

แบบฟอร์มหนังสือยินยอม

วันที่ ..... เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า ..... อายุ ..... ปี อาศัยอยู่บ้านเลขที่ .....

ถนน..... แขวง .....เขต ..... จังหวัด .....

ได้รับทราบรายละเอียดเรื่อง "การศึกษาประสิทธิผลของ Atorvastatin10 มิลลิกรัม วันละครั้งเทียบกับ วันเว้นวัน ในผู้ป่วยภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงชนิดการป้องกันปฐมภูมิ" โดยเป้าหมายของการรักษาคือ การลดระดับ LDL-C ให้น้อยกว่า 100มิลลิกรัม/เดซิลิตรในผู้ป่วยเบาหวาน น้อยกว่า 130 มิลลิกรัม/เดซิลิตรในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ปัจจัย และน้อยกว่า 160 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงน้อยกว่า 2 ปัจจัย ข้าพเจ้าจะได้รับคำแนะนำและควบคุมเรื่องการบริโภคอาหารก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาเป็นเวลา 8 สัปดาห์ หลังการลดระดับไขมันด้วยการควบคุมอาหารและการปฏิบัติตัวหากยังมีระดับไขมันสูงกว่าเป้าหมาย ข้าพเจ้าจะได้รับยาอะทอวาสแตติน (Atorvastatin) 10 มิลลิกรัม เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์โดยก่อนและหลังได้รับยาข้าพเจ้าจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อวัดระดับไขมันและตรวจสอบความผิดปกติต่างๆเพื่อติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ข้าพเจ้ายินยอมให้ผู้กำกับดูแลการวิจัย ผู้ตรวจสอบ คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมและคณะกรรมการที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมยา สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าเพื่อเป็นการยืนยันถึงขั้นตอนในการวิจัยทางคลินิก โดยไม่ล่วงละเมิดเอกสิทธิ์ในการปิดบังข้อมูลตามกรอบที่กฎหมายและกฎระเบียบได้อนุญาตไว้

หากข้าพเจ้ามีข้อสงสัยประการใดหรือเมื่อเกิดผลข้างเคียงจากการวิจัยขึ้น ข้าพเจ้าจะสามารถติดต่อกับ พ.อ.รศ.นพ.ชุมพล เปี่ยมสมบูรณ์ หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าหัวหน้าโครงการวิจัย โทร. 0-2247-9496 หรือ เภสัชกรหญิง ศรัญาพร พฤติสุนากร ผู้ประสานงานการวิจัย ได้ที่ โทร.0-1647-3393 ตลอด 24 ชั่วโมง

หากผู้วิจัยมีข้อมูลเพิ่มเติมทั้งด้านประโยชน์และโทษที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะแจ้งให้ข้าพเจ้าทราบอย่างรวดเร็วโดยไม่ปิดบัง และข้าพเจ้าได้รับทราบจากผู้วิจัยว่าจะไม่เปิดเผยข้อมูลหรือผลการวิจัยของข้าพเจ้าเป็นรายบุคคลต่อสาธารณชนและได้ซักถามผู้วิจัยจนหมดข้อสงสัยโดยตลอดแล้วและยินดีเข้าร่วมในการวิจัย จึงลงลายมือชื่อไว้เป็นหลักฐานต่อหน้าพยาน

ลงชื่อ ..... ผู้ยินยอมหรือผู้แทน
( ) โดยชอบธรรม

ลงชื่อ ..... หัวหน้าโครงการวิจัย
(พ.อ.รศ.นพ.ชุมพล เปี่ยมสมบูรณ์)

ลงชื่อ ..... ผู้ประสานงานวิจัย
(ภญ.ศรัญาพร พฤติสุนากร)

ลงชื่อ ..... พยาน
( )

ลงชื่อ ..... พยาน
( )

ภาคผนวก ค

คู่มือสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

การวิจัยเรื่อง การศึกษาประสิทธิผลของ Atorvastatin 10 มิลลิกรัม วันละครั้งเทียบกับวันเว้นวันในผู้ป่วยภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงชนิดการป้องกันปฐมภูมิ

วัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการลดระดับไขมันในเลือดด้วยยา Atorvastatin10 มิลลิกรัม วันละครั้งกับวันเว้นวัน

หัวหน้าโครงการวิจัย พันเอก รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ชุมพล เปี่ยมสมบูรณ์
แผนกโรคหัวใจและหลอดเลือด กองอายุรกรรม
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โทร.0-22479496

ผู้ประสานงานวิจัย เภสัชกรหญิง ศรัญาพร พฤติสุนากร
นิสิตปริญญาโท ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร.0-1647-3393

วิธีดำเนินการวิจัย

- ในครั้งแรกที่พบกับผู้วิจัยผู้ป่วยจะได้รับการแนะนำเรื่องการลดระดับไขมันในเลือดด้วยการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายโดยให้ผู้ป่วยควบคุมระดับไขมันในเลือดด้วยการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมการบริโภคอาหารเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์พร้อมทั้งนัดมาเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับไขมันในครั้งต่อไป

ⓘ ผู้ป่วยควรงดอาหารทุกชนิดก่อนเจาะเลือดเป็นเวลาอย่างน้อย 12 ชั่วโมงแต่สามารถดื่มน้ำเปล่าได้

- ผู้ป่วยพบผู้วิจัย **ครั้งที่2** จากผลการตรวจระดับไขมันในเลือดหากผู้ป่วยยังมีระดับไขมันสูงกว่าเป้าหมายที่ต้องการผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัมเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์และนัดตรวจวัดระดับไขมันในเลือดในครั้งต่อไป การปฏิบัติตัวก่อนเจาะเลือดเหมือนในครั้งแรก
- ผู้ป่วยพบผู้วิจัย **ครั้งที่3** ผู้ป่วยจะได้รับการสัมภาษณ์เรื่องการปฏิบัติตัวในการควบคุมอาหาร, การรับประทานยาและอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย
- จำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งสิ้น 60 คนซึ่งจะแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มโดยการสุ่มให้ได้รับยาวันละครั้งหรือวันเว้นวัน

ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับ

- ผู้ป่วยจะได้รับความรู้เรื่องภาวะไขมันในเลือดสูง, โรคที่เกิดจากภาวะไขมันในเลือดสูง, การปฏิบัติตัวและการใช้ยาอย่างถูกต้องเพื่อลดระดับไขมันในเลือดให้อยู่ในระดับปกติ

ผลข้างเคียงที่อาจได้รับ

- ในระหว่างการรักษาด้วยยา Atorvastatin 10 มิลลิกรัมอาจทำให้ผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์ตับสูงขึ้น หรือมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงซึ่งเป็นอาการอันไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้โดยผู้วิจัยจะทำการติดตามดูแลอย่างใกล้ชิดและให้หยุดการใช้ยาทันที หากผู้ป่วยเกิดภาวะดังกล่าวโปรดแจ้งให้ผู้วิจัยทราบโดยด่วน
- ผู้เข้าร่วมการวิจัยสามารถปฏิเสธหรือถอนตัวจากการวิจัยได้ทุกขณะโดยไม่ต้องได้รับโทษหรือสูญเสียประโยชน์ซึ่งพึงได้รับ

แนวทางเลือกในการรักษา

- การควบคุมด้วยอาหารและการออกกำลังกาย
- ให้แพทย์พิจารณาเปลี่ยนยาเป็นตัวอื่นซึ่งมีผลดีต่อการลดระดับไขมันของผู้ป่วยเช่นเดียวกัน

ผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการวิจัย

- บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- ทุนอุดหนุนและส่งเสริมวิทยานิพนธ์ระดับปริญญาโท-เอก ในสถาบันอุดมศึกษาของรัฐ ปีการศึกษา 2544 ทบวงมหาวิทยาลัย

หมายเหตุ: หากผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยมีข้อสงสัยโปรดติดต่อมายัง

พันเอก ชุมพล เปี่ยมสมบูรณ์ หัวหน้าโครงการวิจัย
หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
โทร. 0-2247-9496 หรือ
เภสัชกรหญิง ศรัญาพร พฤติสุนากร ผู้ประสานงานการวิจัย
ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โทร.0-1647-3393 ตลอด 24 ชั่วโมง

ภาคผนวก ง

No.Rec ☐☐☐

แบบติดตามผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูง

HN. ☐☐☐☐☐☐☐☐ ชื่อ-สกุล.....สิทธิรักษา☐เบิกได้☐เบิกไม่ได้☐ อื่นๆ

โทรศัพท์ ☎ ..... แพทย์ผู้ตรวจ.....

ประวัติแพ้ยา ☐ NKDA ☐ แพ้ยา..... **Diagnosis**.....

ยาเดิมที่ได้รับ.....

.....

Positive Risk Factor: ☐ ชายอายุ>45 ☐ หญิงอายุ>55 ☐DM ☐HTN ☐FHx ☐Smoked ☐HDL<40

Negative Risk Factor: ☐ HDL>60

LDL Goal
☐LDL<100☐LDL<130 ☐LDL<160

ว/ด/ป	ผลการตรวจร่างกาย&ห้องปฏิบัติการ								การปฏิบัติตัว	COMPLIANCE	THERAPEUTIC INTERVENTION
	BW	BP	Glu	TC	TG	HDL	LDL				
ครั้งที่ 1								AST	Smoked Y N		
	Hight							ALT	Excercise Y N		
	BMI							Other	Alcohol Y N		
ครั้งที่ 2	BW							AST	Smoked Y N		
	Hight							ALT	Excercise Y N		
	BMI							Other	Alcohol Y N		
ครั้งที่ 3	BW							AST	Smoked Y N		
	Hight							ALT	Excercise Y N		
	BMI							Other	Alcohol Y N		

Diet : จากการประเมินจากแบบสอบถามเรื่องความร่วมมือในการควบคุมอาหาร (ภาคผนวก ฉ)

ผลการประเมินผู้ป่วย:

ADR
- ☐ GI Upset
- ☐ Myalgias, Muscle tenderness or weakness
- ☐ Headaches
- ☐ Elevate Liver Enzymes
- ☐ Other

Clinical Outcome
- ☐ LDL-C Goal
- ☐ LDL-C Not Goal

เภสัชกรหญิงศรัญาพร พฤติสุนากร

ผู้ประสานงานวิจัย

OPD. CARDIO 0102
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
แผนกชีวเคมี กองพยาธิวิทยา
ดึกสมเด็จย่า90 ชั้น 1 โทร 93803
BI

ชื่อ ..... วันที่ .....
ตึกผู้ป่วย ..... การวินิจฉัยโรค .....
HN ..... AN ..... VN .....

Blood

- ☐ .001 FBS (clotted blood)[1]
- ☐ .046 FPG (NaF tube)[1]
- ☐ .002 BUN
- ☐ .003 Creatinine
- ☐ .004 Uric acid
- ☐ .005 Lipid Profile[2]
  - ☐ .006 Cholesterol
  - ☐ .007 Triglycerides
  - ☐ .008 HDL-c
  - ☐ LDL-c (calculated)
- ☐ .205 Direct LDL-c
- ☐ .010 Liver Function Test
  - ☐ .011 Total protein
  - ☐ .012 Albumin
  - ☐ .013 Total bilirubin
  - ☐ .014 Direct bilirunin
  - ☐ .015 AST
  - ☐ .016 ALT
  - ☐ .017 Alkaline phosphatase
- ☐ .018 Cardiac Enzyme
  - ☐ .019 LDH
  - ☐ .020 CPK
  - ☐ .021 CK-MB
- ☐ .203 Troponin I[3]

- ☐ .022 Electrolytes
  - ☐ .023 Sodium
  - ☐ .024 Potassium
  - ☐ .025 Chloride
  - ☐ .026 CO_2
- ☐ .027 Calcium
- ☐ .028 Ionized calcium[4]
- ☐ .029 Phosphorus
- ☐ .030 Magnesium
- ☐ .033 P-Amylase
- ☐ .034 Lipase
- ☐ .035 Gamma GT
- ☐ .036 Ammonia[5]
- ☐ .037 HbA_1c[6]
- ☐ .038 Myoglobin
- ☐ .043 Osmolarity[7]
- ☐ .044 Iron
- ☐ .045 TIBC
- ☐ .051 Ketone (blood)[8]
- ☐ .039 Bloodgas[9]
  - Temp ..... °C
  - Hb ..... g/dL
  - FiO ..... %

- ☐ .040 Glucose Tolerance Test(GTT)[1]
  - ☐ .046 FPG
  - ☐ .047 1st hr
  - ☐ .048 2nd hr
  - ☐ .049 3rd hr

CSF
- ☐ .201 Protein CSF
- ☐ .202 Glucose CSF
- ☐ .042 LDH CSF

Body fluid ระบุ .....
- ☐ .220 Protein
- ☐ .114 Albumin
- ☐ .206 Glucose
- ☐ .207 Urea N
- ☐ .208 Creatinine
- ☐ .209 Uric acid
- ☐ .210 Calcium
- ☐ .211 Phosphorus
- ☐ .212 Magnesium
- ☐ .213 P-amylase
- ☐ .214 LDH
- ☐ .215 Electrolytes
- ☐ .219 Osmolarity

Urine

Urine volume ..... ml
- ☐ 101 Creatinine
- ☐ 102 Uric acid
- ☐ .103 Calcium
- ☐ 104 Phosphorus
- ☐ .105 P-Amylase
- ☐ .106 Osmolarity[10]
- ☐ 108 Glucose
- ☐ 109 Urea N
- ☐ .110 Magnesium
- ☐ .113 Protein (random urine)
- ☐ .119 Protein (24 hr urine)
- ☐ .115 Electrolytes

(1) งดอาหาร 8 ชั่วโมง, NaF tube
(2) งดอาหารอย่างน้อย 12 ชั่วโมง
(3) Heparinezed tube ใช้ร่วมกับแลปด่วนได้ โทรบอกก่อนส่ง 1 ชม.
(4) Bloodgas syringe แช่น้ำแข็งส่งทันที
(5) EDTA tube แช่น้ำแข็งส่งทันที
(6) EDTA tube
(7) Clotted blood ปิดจุกให้แน่น
(8) Heparinized tube (ใช้ร่วมกับแลปด่วนได้) ส่งถึงแลปภายในครึ่งชั่วโมงหลังเจาะเลือด
(9) Bloodgas syringe เมื่อเจาะเลือดแล้วดึงเข็มออกแทงที่ก้อนยางสีฟ้าแล้วทิ้งไป ดัน air ออกให้หมด ใช้จุกสีดำที่อยู่ในซองปิดแทน ผสมให้เข้ากัน แช่น้ำแข็งทันที และส่ง lab ทันที เติมข้อมูลในช่อง 039 (bloodgas) ให้ครบ
(10) ใส่ tube ปิดจุกให้แน่น

แพทย์ผู้ส่งตรวจ ..... เทคนิคการแพทย์ตรวจความถูกต้อง .....

รพ.รร.6 N-13

ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

No.Rec

ภาคผนวก ฉ

แบบสัมภาษณ์

ประเมินความร่วมมือของผู้ป่วยต่อการควบคุมอาหารในผู้ป่วยภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง

ดัดแปลงจาก MEDFICTS Dietary Assessment Questionnaire

ประเภทอาหาร	จำนวนครั้งการบริโภคต่อสัปดาห์			ขนาดการบริโภคต่อวัน			คะแนน
	น้อยมาก/ไม่เคย	≤3	≥4	น้อย	ปกติ	มาก	
เนื้อสัตว์:ประเมินจากการรับประทานใน 1 วัน (ขนาดปกติ 1 วันรับประทานไม่เกิน 2 ส่วนแลกเปลี่ยน= 60กรัม= 4 ช้อนโต๊ะ)				< 2 ส่วน	2	> 2 ส่วน	
■ เนื้อสัตว์ประเภทไขมันปานกลางถึงสูง ได้แก่เนื้อสัตว์ (หมู,วัว,ควาย,แพะ,แกะ)ปนมัน, เครื่องในสัตว์ทุกชนิด, เนื้อไก่-เป็ดติดหนัง,ปลาทุกชนิดทอด,ปลาหมึก, (มัน)ปู,(มัน)กุ้ง,หอยนางรม,ไส้กรอก,เบคอน,กุนเชียง	☐ 0	☐ 3	☐ 7	☐ × 1	☐ 2	☐ 3	=.....
■ เนื้อสัตว์ประเภทไขมันต่ำถึงต่ำมาก ได้แก่ เนื้อวัว,หมู,แพะ, แกะ,ควาย เป็นเนื้อล้วนไม่ติดมัน เป็ด-ไก่ เนื้อล้วนเลาะหนังออก, ปลา,ปู(ยกเว้นมันปู),หอย(ยกเว้นหอยนางรม)	☐ 0	☐ 0	☐ 0	☐ × 0	☐ 0	☐ 6*	=.....
ไข่: (ขนาดปกติ ไม่เกิน 2 ฟองต่อสัปดาห์)							
■ ไข่ทั้งฟองหรือไข่แดง เช่น ไข่เป็ด,ไข่ไก่,ไข่ห่าน, ไข่นกกระทา	☐ 0	☐ 3	☐ 7	☐ × 1	☐ 2	☐ 3	=.....
■ ไข่ขาวล้วน	☐ 0	☐ 0	☐ 0	☐ × 0	☐ 0	☐ 0	=.....
นม&ผลิตภัณฑ์นม (ขนาดปกติ 250 มิลลิลิตร = 1กล่อง)							
■ นมที่มีไขมัน ได้แก่ นมสด (Whole milk),นมข้นจืด นมเปรี้ยวทำจากนมสด,นมข้นหวาน	☐ 0	☐ 3	☐ 7	☐ × 1	☐ 2	☐ 3	=.....
■ นมไขมันต่ำ(Non-fat หรือLow-fat)ได้แก่ นมสดขาด (พร่อง)มันเนย,นมข้นขาด(พร่อง)มันเนย,นมเปรี้ยวทำจากนมขาดมันเนย (โยเกิร์ตพร่องมันเนย)นมถั่วเหลือง,นมผงขาดมันเนย(2 ช้อนโต๊ะ)	☐ 0	☐ 0	☐ 0	☐ × 0	☐ 0	☐ 0	=.....

หมายเหตุ: *ไม่ต้องนำไปคูณกับคะแนนในช่องจำนวนครั้งการบริโภคต่อสัปดาห์

ประเภทอาหาร	จำนวนครั้งการบริโภคต่อสัปดาห์			ขนาดการบริโภคต่อวัน			คะแนน
	น้อยมาก/ไม่เคย	≤ 3	≥ 4	น้อย	ปกติ	มาก	
■ ผลิตภัณฑ์จากนมที่มีไขมัน ได้แก่ เนยเหลว,เนยแข็ง, ครีมเทียม(2 ช้อนชา), เนยถั่วลิสง,ไอศกรีม, Milk Shake(ขนาดปกติ ½ ถ้วย)	☐ 0	☐ 3	☐ 7	☐ × 1	☐ 2	☐ 3	=.....
■ ผลิตภัณฑ์จากนมที่มีไขมัน [illegible]	☐ 0	☐ 0	☐ 0	☐ × 0	☐ 0	☐ 0	=.....
อาหารทอด							
■ ของทอด&ผัดที่ใช้น้ำมัน ผัก(ขนาดบริโภค ½ ถ้วย = 15กรัม)	☐ 0	☐ 3	☐ 7	☐ × 1	☐ 2	☐ 3	=.....
■ อาหารที่ปรุงด้วยกรรมวิธีอื่น เช่น นึ่ง,ปิ้ง,ต้ม,ย่าง	☐ 0	☐ 0	☐ 0	☐ × 0	☐ 0	☐ 0	=.....
อาหารประเภทขนมปัง(ขนาดปกติ 1 แผ่นหรือชิ้น)							
■ โดนัท,ขนมปังกรอบ, เค้กทุกชนิด,มัฟฟิน,ครัวซองส์, แยมโรล,พาย,คุกกี้(2ชิ้น)	☐ 0	☐ 3	☐ 7	☐ × 1	☐ 2	☐ 3	=.....
■ คุกกี้ไขมันต่ำ,ขนมปังโฮลวีต	☐ 0	☐ 0	☐ 0	☐ × 0	☐ 0	☐ 0	=.....
อาหารสะดวกซื้อ							
■ อาหารกระป๋อง,ห่อ,หรือแช่แข็งเช่น พิสซ่า(1ชิ้นจากถาด8ชิ้น),แฮมเบอร์เกอร์, ฮอทดอก,แซนวิช,ชีสเบอร์เกอร์,เบคอนเบอร์เกอร์(1ชิ้นกลม),เฟรนฟรายด์(10เส้น),มันฝรั่งทอด(12-18ชิ้น)	☐ 0	☐ 3	☐ 7	☐ × 1	☐ 2	☐ 3	=.....
■ อาหารสะดวกซื้อไขมันต่ำ	☐ 0	☐ 0	☐ 0	☐ × 0	☐ 0	☐ 0	=.....
น้ำมัน&ไขมันสำหรับปรุงอาหาร (ขนาดปกติ 1 ช้อนโต๊ะ)							
■ เนยแข็ง,มายองเนส,น้ำมันมะพร้าว,น้ำมันปาล์ม,กะทิ, น้ำมันจากสัตว์	☐ 0	☐ 3	☐ 7	☐ × 1	☐ 2	☐ 3	=.....

ประเภทอาหาร	จำนวนครั้งการบริโภคต่อสัปดาห์			ขนาดการบริโภคต่อวัน			คะแนน
	น้อยมาก/ไม่เคย	≤ 3	≥ 4	น้อย	ปกติ	มาก	
■ น้ำมัน(ข้าวโพด,ฝ้าย, ดอกคำฝอย,ดอกทานตะวัน) น้ำมันมะกอก,น้ำมันถั่วลิสง	☐ 0	☐ 0	☐ 0	× ☐ 0	☐ 0	☐ 0	=.....
อาหารว่าง (ขนาดปกติ 1 ออนส์หรือน้อยกว่า) ■ ขนมขบเคี้ยว(มันฝรั่งทอด 12-18 ชิ้น,ข้าวโพดคั่ว 3 ถ้วยหรือ 60กรัม),ชอกโกแลตแท่ง(1แท่ง), เกาลัด,เม็ดมะม่วงหิมพานต์(1 ถ้วยหรือ 20กรัม) เครื่องดื่มชา,กาแฟใส่น้ำตาล,ครีมเทียมหรือ นมข้นหวาน,น้ำอัดลม(1 กระป๋อง)	☐ 0	☐ 3	☐ 7	× ☐ 1	☐ 2	☐ 3	=.....
■ ผลไม้,ชา,กาแฟ(ไม่ใส่ น้ำตาลนมหรือครีมเทียม), น้ำเปล่า	☐ 0	☐ 0	☐ 0	× ☐ 0	☐ 0	☐ 0	=.....

การประเมินคะแนน		
🍽 ≥ 70 ควรปรับปรุงการบริโภค 🍽 40- 70 Step I Diet 🍽 < 40 Step II Diet	รวมคะแนน(ครั้งที่)	1..... 2..... 3.....

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คู่มือสำหรับผู้ป่วย ภาวะ

ไขมัน ในเลือดสูง

เอกสารอ้างอิง

1. National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute. Step by Step eating to lower your high blood cholesterol. Available from: URL:http://rover2.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/chol/sbs-chol/
2. กองโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข.ตารางแสดงคุณค่าอาหารไทยในส่วนที่กิน ได้ 100 กรัม.กรกฎาคม 2530.
3. ปรียา ลีพหกุล.โภชนบำบัดสำหรับภาวะโคเลสเตอรอลสูงในเลือด(แผ่นพับ).โครงการรักหัวใจใส่ใจโคเลสเตอรอล

คู่มือสำหรับผู้ป่วย ภาวะ

ไขมัน ในเลือดสูง

ชื่อ-สกุล.....

HN..... วันที่.....

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวศรัญาพร พฤติสุนากร เกิดเมื่อวันที่ 3 มีนาคม พ.ศ.2517 ที่อำเภอเมือง จังหวัดชุมพร สำเร็จการศึกษาปริญญาตรี เภสัชศาสตรบัณฑิต จากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ เมื่อปีการศึกษา 2539 และเข้ารับการศึกษาในหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรม แขนงเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อ พ.ศ.2543 ปัจจุบัน รับราชการในตำแหน่งเภสัชกร กลุ่มงานเภสัชกรรมโรงพยาบาลชุมพร กระทรวงสาธารณสุข

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย