



นิพนธ์ต้นฉบับ

การประเมินผลการใช้ยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA Reductase Inhibitors ในผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ชุตติพร กิตติชาติชัย, ศุภกิจ วงศ์วิวัฒนนุกิจ และ นครินทร์ คັນสนยุทธ*

ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*หน่วยหทัยวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินประสิทธิผล ความปลอดภัย ค่าใช้จ่ายต่อการรักษา 1 ครั้ง ของการใช้ยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ในผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และปัจจัยที่มีผลต่อการลดระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล (LDL-C) ไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III¹ **รูปแบบการวิจัย:** การศึกษาเชิงพรรณนาแบบภาคตัดขวาง **ผู้ป่วยและวิธีการ:** ทำการศึกษาในผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ติดต่อกันอย่างน้อย 6 สัปดาห์โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงชนิดและขนาดของยาที่ได้รับ จำนวน 325 คน จากการสุ่มเลือกตามความสะดวก ระหว่างวันที่ 26 พฤษภาคม ถึง 30 มิถุนายน 2547 โดยประเมินจากการสัมภาษณ์และข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก **ผลการวิจัย:** ผู้ป่วยสามารถลดระดับ LDL-C ด้วยยาลดไขมันได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III จำนวนร้อยละ 47.7 เมื่อพิจารณาแยกตามระดับความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ระดับต่ำ ปานกลาง และสูง พบว่าผู้ป่วยสามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายร้อยละ 83.7 ร้อยละ 70 และร้อยละ 35 ตามลำดับ ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้อยละ 15 โดยอาการที่พบบ่อยที่สุดคืออาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ และอาการปวดศีรษะ ซึ่งพบร้อยละ 11.7 และร้อยละ 1.2 ตามลำดับ ค่ามัธยฐานของมูลค่าการใช้ยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ต่อคนต่อการรักษา 1 ครั้งเท่ากับ 450 บาท (ช่วงมูลค่า 37.50 - 11,700 บาท) ปัจจัยที่พบว่าสัมพันธ์ต่อการลดระดับ LDL-C ไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายคือ (1) ระดับความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (ระดับสูงเทียบกับระดับต่ำ OR = 9.535, $p < 0.001$) (2) โรคเบาหวาน (OR = 2.217, $p = 0.001$) (3) โรคหลอดเลือดหัวใจ (OR = 1.709, $p = 0.045$) (4) ระดับคอเลสเตอรอลรวม (OR = 1.029, $p < 0.001$) (5) ระดับไตรกลีเซอไรด์ (OR = 1.005, $p = 0.004$) (6) ระดับ LDL-C (OR = 1.068, $p < 0.001$) (7) ค่าความดันเลือดช่วงหัวใจบีบตัว (OR = 1.013, $p = 0.031$) และ (8) ค่าความดันเลือดช่วงหัวใจคลายตัว (OR = 1.024, $p = 0.026$) **สรุป:** ผู้ป่วยจำนวนประมาณครึ่งหนึ่งไม่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงระดับสูง ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์และผู้ป่วยจึงควรตระหนักถึงความสำคัญ และหาแนวทางดำเนินการต่างๆ เช่น การเลือกใช้ชนิดและขนาดของยาลดไขมันที่เหมาะสม การให้ความรู้คำแนะนำและสร้างแรงผลักดันให้ผู้ป่วยปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตอย่างเหมาะสมมากขึ้น รวมทั้งการควบคุมและป้องกันปัจจัยที่มีผลต่อการลดของระดับ LDL-C ไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของผู้ป่วย เพื่อลดผลเสียที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยในอนาคตต่อไปทั้งด้านสุขภาพ ค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล รวมทั้งเศรษฐกิจของประเทศ

KeyWords: • HMG-CoA reductase inhibitors • Effectiveness • Safety • Cost per visit • Outpatients

เวชสารแพทย์ทหารบก 2548;58:191-201.

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 9 กุมภาพันธ์ 2548 ได้ให้ตีพิมพ์เมื่อ 13 กรกฎาคม 2548

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ชุตติพร กิตติชาติชัย โครงการจัดตั้งภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ เป็นภัยเงียบสำคัญที่ส่งผลให้ประชากรจำนวนมากเสียชีวิตหรือเจ็บป่วยจากโรคหลอดเลือดหัวใจ เนื่องจากระดับคอเลสเตอรอลรวม (total cholesterol, TC) และระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) มีความสัมพันธ์โดยตรงกับอัตราการเกิดและอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ¹⁴ นั่นคือหากลดระดับ TC หรือ LDL-C ลงจะสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดรวมทั้งอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจได้ ปัจจุบันการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติประกอบด้วย การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมดำเนินชีวิต และการใช้ยาในกลุ่ม 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors อนุพันธ์ของไฟบริคแอซิด (fibric acid derivatives), bile acid resin, niacin และยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอล ซึ่งยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors มีประสิทธิผลและนิยมใช้ลดระดับ LDL-C มากที่สุด¹³ โดยสามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้ทั้งกรณีการป้องกันปฐมภูมิ (primary prevention) และทุติยภูมิ (secondary prevention)¹³ ซึ่งลดอัตราการเกิดและการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจได้ประมาณร้อยละ 24-37⁵ และลดอัตราการตายจากทุกสาเหตุได้ร้อยละ 22¹ ถึงแม้หลักฐานต่างๆยืนยันว่ายาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้ดังกล่าวข้างต้น^{1-3,5-6} แต่โรคหลอดเลือดหัวใจยังคงเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญลำดับแรกของประชากรโลก⁷ และลำดับที่ 3 ของประชากรไทย ซึ่งส่งผลให้ประชากรไทยเสียชีวิตมากกว่า 3 หมื่นคนต่อปี⁸ ผลการศึกษา Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP)⁴, EUROASPIRE II⁵ และ ImPACT⁹ พบว่าผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) มีจำนวนเพียงร้อยละ 38-62.5 โดยเป็นการป้องกันปฐมภูมิและทุติยภูมิ จำนวนร้อยละ 18-47.5 และร้อยละ 37-68 ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยจำนวนมากที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP^{4,5,9-10} อย่างไรก็ตามการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งไม่มีการศึกษาในประชากรไทย ซึ่งสภาวะแวดล้อม แนวทางการรักษา และการดูแลตนเองของผู้ป่วยอาจแตกต่างกันออกไป ดังนั้นการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ (1) ประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA

reductase inhibitors ในการลดระดับ LDL-C ให้ถึงเกณฑ์เป้าหมายของผู้ป่วยแต่ละรายตามแนวทางของ NCEP-ATP III (2) ทหาคความสัมพันธ์ของปัจจัยที่อาจมีผลต่อการลดระดับ LDL-C ไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย และ (3) ทหามูลค่าการใช้ยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors โดยเฉลี่ยต่อคนต่อการรักษา 1 ครั้งของผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้สามารถนำมาใช้พิจารณาปรับปรุงแนวทางการรักษาให้เกิดประโยชน์สูงสุดกับผู้ป่วยแต่ละรายต่อไป

ผู้ป่วยและวิธีการ

การวิจัยเชิงพรรณนาชนิดภาคตัดขวางนี้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัยกรมแพทยทหารบก ทำการศึกษาโดยสุ่มเลือกตัวอย่างตามความสะดวกจากผู้ป่วยนอกที่มารับบริการที่แผนกเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างวันที่ 26 พฤษภาคม ถึง 30 มิถุนายน 2547 ซึ่งมีผู้ป่วยนอกภาวะไขมันในเลือดผิดปกติจำนวน 1,231 คน โดยทำการสัมภาษณ์ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ติดต่อกันอย่างน้อย 6 สัปดาห์โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงชนิดและขนาดของยาที่ได้รับ และยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยจำนวน 466 คน จากนั้นติดตามข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกเพิ่มเติม ซึ่งผู้ป่วยที่มีข้อมูลผลตรวจระดับไขมันในเลือดครบมีจำนวน 325 คน

ผลการวิจัยวัดจาก (1) ร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ถึงเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III (2) ร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors (3) ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ ต่อการลดระดับ LDL-C ไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย และ (4) มูลค่าการใช้ยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors โดยเฉลี่ยต่อคนต่อการรักษา 1 ครั้ง การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic) ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน พิสัย สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลประสิทธิผล ความปลอดภัย และมูลค่าการใช้ยา และใช้ univariate logistic regression วิเคราะห์หาค่าความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการลดระดับ LDL-C ไม่ได้ถึงเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$

ตารางที่ 1 ความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจของผู้ป่วย

ความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (คน)#	ร้อยละของผู้ป่วย
ชนิดของปัจจัยเสี่ยงสำคัญ		
อายุ (เพศชาย ≥ 45 ปี; เพศหญิง ≥ 55 ปี)	289	88.9
ประวัติครอบครัว*	60	18.5
การสูบบุหรี่	14	4.3
โรคความดันโลหิตสูง	248	76.3
ระดับ HDL-C < 40 mg/dL	46	14.2
ระดับ HDL-C ≥ 60 mg/dL**	77	23.7
จำนวนปัจจัยเสี่ยง		
0 ปัจจัย	33	10.1
1 ปัจจัย	90	27.7
2 ปัจจัย	142	43.7
3 ปัจจัย	52	16.0
4 ปัจจัย	8	2.5
ระดับความเสี่ยง		
สูง; CHD or CHD risk equivalents*** (10-year risk $> 20\%$)	226	69.5
ปานกลาง; ≥ 2 risk factors (10-year risk $\leq 20\%$)	50	15.4
ต่ำ; 0-1 risk factor	49	15.1

HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; CHD = coronary heart disease

* มีญาติสายตรงเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจก่อนอายุ 55 ปี ในเพศชาย และก่อนอายุ 65 ปีในเพศหญิง

** ปัจจัยเสี่ยงเชิงลบ

*** CHD risk equivalents = ผู้ที่มีความเสี่ยงเทียบเท่าโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น ผู้ป่วยโรคเบาหวาน ผู้ที่มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งอื่น ได้แก่ โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย หลอดเลือดแดงที่ท้องโป่งพอง หรือผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอีก 10 ปีข้างหน้ามากกว่าร้อยละ 20

จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 325 คน

ผลการวิจัย

จากการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 325 คน พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 51.7) สอดคล้องกับผู้ป่วยนอกภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (เพศหญิงร้อยละ 54.3) มีอายุเฉลี่ย (mean \pm SD) 63.47 ± 10.85 ปี อายุต่ำสุด 28 ปี และอายุสูงสุด 90 ปี โดยอยู่ในช่วงอายุ 61-70 ปี มากที่สุด (ร้อยละ 33.5) ซึ่งเป็นอายุที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภูมิลำเนาอยู่จังหวัดกรุงเทพมหานคร (ร้อยละ 72.4) และเขตปริมณฑล (ร้อยละ 14.2) อาชีพส่วนใหญ่คือ ข้าราชการ (ร้อยละ

38.4) และแม่บ้าน (ร้อยละ 27.3) สิทธิการรักษาพยาบาลส่วนใหญ่เบิกได้ (ร้อยละ 70.2) โรคที่เป็นร่วมส่วนใหญ่คือโรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 76.3) และโรคเบาหวาน (ร้อยละ 44.3) ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยด้านความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและการใช้ยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors แสดงในตารางที่ 1 และ 2 ซึ่งพบว่า ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่พบมากที่สุดคืออายุ รองลงมาคือโรคความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีปัจจัยเสี่ยงสำคัญ 2 ปัจจัย และมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือด

ตารางที่ 2 การใช้ยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ของผู้ป่วย

การใช้ยาของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (คน)#	ร้อยละของผู้ป่วย
ชนิดของยาที่มีการสั่งใช้		
Simvastatin	218	67.1
Atorvastatin	92	28.3
Pravastatin	9	2.8
Fluvastatin	6	1.8
ชนิดและขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ		
Simvastatin 10 mg/day	146	44.9
Atorvastatin 10 mg/day	64	19.7
Simvastatin 20 mg/day	50	15.4
Simvastatin 5 mg/day	14	4.3
Atorvastatin 20 mg/day	13	4.0
อื่นๆ*	38	11.7
อันตรกิริยาที่พบ		
Simvastatin-Warfarin	7	2.1
Atorvastatin-Fenofibrate	4	1.2
Simvastatin-Digoxin	4	1.2
Atorvastatin-Digoxin	3	0.9
Simvastatin-Gemfibrozil	3	0.9
Simvastatin-Fenofibrate...	3	0.9
อื่นๆ**	11	3.4
ระยะเวลาที่แพทย์นัด		
8 สัปดาห์	132	40.6
12 สัปดาห์	119	36.6
4 สัปดาห์	47	14.5
16 สัปดาห์	13	4.0
10 สัปดาห์	6	1.8
อื่นๆ***	8	2.5

จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 325 คน

* simvastatin 30, 40, 50 mg/day, atorvastatin 5, 40 mg/day, pravastatin 10, 20, 40 mg/day, fluvastatin 80 mg/day

** atorvastatin-gemfibrozil, atorvastatin-levothyroxine, simvastatin-cyclosporin, simvastatin-clarithromycin, simvastatin-verapamil, simvastatin-diltiazem, fluvastatin-warfarin, fluvastatin-gemfibrozil

*** 2, 6, 14, 18, 20 สัปดาห์

† ผู้ป่วย 1 ราย มีระดับ ALT > 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ

ตารางที่ 3 ร้อยละของผู้ป่วยที่ลดระดับ LDL-C ถึงเกณฑ์เป้าหมาย แยกตามชนิดของยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ที่ผู้ป่วยได้รับ

ชนิดของยา	จำนวนผู้ป่วย (%)		
	ลด LDL-C ถึง เกณฑ์เป้าหมาย	ลด LDL-C ไม่ถึง เกณฑ์เป้าหมาย	รวม
Simvastatin	103 (47.2)	115 (52.8)	218 (100.0)
Atorvastatin	47 (51.1)	45 (48.9)	92 (100.0)
Pravastatin*	2 (22.2)	7 (77.8)	9 (100.0)
Fluvastatin*	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (100.0)
รวม	155 (47.7)	170 (52.3)	325 (100.0)

*ขนาดตัวอย่างมีจำนวนน้อย อาจไม่เป็นตัวแทนที่ดีของประชากร

หัวใจระดับสูง (เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจหรือโรคที่มีความเสี่ยงเทียบเท่าโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น โรคเบาหวาน โรคสมองขาดเลือดชั่วคราว โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย โรคหลอดเลือดแดงที่ท้องป่อง หรือมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอีก 10 ปีข้างหน้ามากกว่าร้อยละ 20) ยาที่มีการสั่งใช้มากที่สุด 2 อันดับแรกคือ simvastatin และ atorvastatin ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับยาสามารถลดระดับ LDL-C ถึงเกณฑ์เป้าหมายได้ร้อยละ 47.2 และร้อยละ 51.1 ตามลำดับในตารางที่ 3 รูปแบบยาส่วนใหญ่ที่ผู้ป่วยได้รับคือ simvastatin และ atorvastatin 10 มิลลิกรัมต่อวันซึ่งผู้ป่วยสามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายจำนวนร้อยละ 44.5 และร้อยละ 53.1 ตามลำดับในตารางที่ 4 อันตรกิริยาที่พบมากที่สุดคือคู่ของยา simvastatin กับ warfarin สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ simvastatin ร่วมกับ fenofibrate พบว่าผู้ป่วย 1 รายมีระดับ ALT สูงกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ ข้อมูลด้านประสิทธิผลแสดงในรูปที่ 1 โดยพบว่า ผู้ป่วยจำนวนประมาณครึ่งหนึ่งเท่านั้นที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III (N = 155; ร้อยละ 47.7) และกลุ่มผู้ป่วยที่ลดระดับ LDL-C ถึงเกณฑ์เป้าหมายน้อยที่สุดคือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงระดับสูง ข้อมูลด้านความปลอดภัยแสดงในตารางที่ 5 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดคืออาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปัจจัยที่พบว่าสัมพันธ์ต่อการลดระดับ LDL-C ไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายคือ ระดับความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ โรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจ ระดับ TC ระดับไตรกลีเซอไรด์

(TG) ระดับ LDL-C ค่าความดันเลือดช่วงหัวใจบีบตัว และค่าความดันเลือดช่วงหัวใจคลายตัว ซึ่งแสดงในตารางที่ 6 และตารางที่ 7 มูลค่ายาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ของผู้ป่วย 1 รายต่อการรักษา 1 ครั้ง มีค่าเฉลี่ย (mean±SD) 1,403.64±1,736.80 บาท ค่ามัธยฐาน (median) เท่ากับ 450 บาท มูลค่าต่ำสุด 37.50 บาท และมูลค่าสูงสุด 11,700 บาท

วิจารณ์

การศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิผล ความปลอดภัย ค่าใช้จ่ายต่อการรักษา 1 ครั้ง ของการใช้ยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors และปัจจัยที่มีผลต่อการลดระดับ LDL-C ไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III¹ นี้แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยจำนวนมากถึงร้อยละ 52.3 ยังไม่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย สอดคล้องกับการศึกษา L-TAP⁴ และ ImPACT⁹ ซึ่งพบว่า จำนวนผู้ป่วยที่ลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายมีเพียงร้อยละ 38 และร้อยละ 62.5 ตามลำดับ ทั้งนี้เนื่องจากความไม่ร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยจากการขาดความตระหนักถึงอันตรายและความจำเป็นในการรักษา การขาดความตระหนักถึงความจำเป็นในการลดระดับ LDL-C ให้ถึงเกณฑ์เป้าหมายของแพทย์ ขนาดยาที่ใช้ไม่เพียงพอ ตลอดจนการขาดยาที่มีประสิทธิผล เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ลดระดับ LDL-C ถึงเกณฑ์เป้าหมายได้น้อยที่สุดคือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงระดับสูง ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษา L-TAP(4)

ตารางที่ 4 ร้อยละของผู้ป่วยที่ลดระดับ LDL-C ถึงเกณฑ์เป้าหมาย แยกตามชนิดและขนาดยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ที่ผู้ป่วยได้รับ

ชนิดของยา	จำนวนผู้ป่วย (%)		
	ลด LDL-C ถึง เกณฑ์เป้าหมาย	ลด LDL-C ไม่ถึง เกณฑ์เป้าหมาย	รวม
Simvastatin 5 mg/day*	10 (71.4)	4 (28.6)	14 (100.0)
Simvastatin 10 mg/day	65 (44.5)	81 (55.5)	146 (100.0)
Simvastatin 20 mg/day	23 (46.0)	27 (54.0)	50 (100.0)
Simvastatin 30 mg/day*	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100.0)
Simvastatin 40 mg/day*	3 (75.0)	1 (25.0)	4 (100.0)
Simvastatin 50 mg/day*	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100.0)
Atorvastatin 5 mg/day*	5 (50.0)	5 (50.0)	10 (100.0)
Atorvastatin 10 mg/day	34 (53.1)	30 (46.9)	64 (100.0)
Atorvastatin 20 mg/day*	5 (38.5)	8 (61.5)	13(100.0)
Atorvastatin 40 mg/day*	3 (60.0)	2 (40.0)	5 (100.0)
Pravastatin 10 mg/day*	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
Pravastatin 20 mg/day*	2 (40.0)	3 (60.0)	5 (100.0)
Pravastatin 40 mg/day*	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
Fluvastatin 80 mg/day*	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (100.0)
รวม	155 (47.7)	170 (52.3)	325 (100.0)

*ขนาดตัวอย่างมีจำนวนน้อย อาจไม่เป็นตัวแทนที่ดีของประชากร

อาจเพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้มีระดับ LDL-C เป้าหมายต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ดังนั้นโอกาสที่จะลด LDL-C ให้ถึงเกณฑ์เป้าหมายจึงน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ผลการศึกษาดังกล่าวเป็นข้อมูลเบื้องต้นทำให้ทราบว่าควรหาวิธี ดำเนินการปรับปรุงแบบแผนการรักษา เช่น การใช้ยาขนาดสูงขึ้น หรือการเลือกใช้ยาที่มีประสิทธิผลมากขึ้น ตลอดจนหาทริคเพิ่มเติมความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย เพื่อเพิ่มประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ให้ถึงเกณฑ์เป้าหมายของผู้ป่วยแต่ละราย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจระดับสูง

การศึกษาด้านความปลอดภัยพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 14.1 แจ้งว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ซึ่งสูงกว่าการศึกษาที่ผ่านมาที่พบเพียง

ร้อยละ 5¹¹ อาจเพราะผู้ป่วยบางรายขอให้ผู้วิจัยยกตัวอย่างอาการไม่พึงประสงค์ ทำให้อาจเกิดอคติคล้ายคิดว่าตนเองเกิดอาการดังกล่าว ส่วนระดับเอนไซม์ AST และ ALT ที่เพิ่มขึ้นสูงกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ พบร้อยละ 0.9 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาในต่างประเทศที่พบร้อยละ 0.5-2¹¹ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะเชื้อชาติไม่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ หรือแบบแผนการรักษาใกล้เคียงกัน การศึกษานี้ไม่พบผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ creatine kinase (CK) เพิ่มขึ้นเกิน 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ อาจเนื่องจากโอกาสในการเกิดมีน้อยเพียงร้อยละ 0.1¹¹ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ เป็นการติดตามข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกหลังจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย จึงไม่มีการแจ้งข้อมูลแก่แพทย์และรับทราบเหตุผลในการ

ตารางที่ 5 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวนผู้ป่วย (คน)#	ร้อยละของผู้ป่วย
ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ	38	11.7
ปวดศีรษะ	4	1.2
มีน้ศีรษะ	2	0.6
AST > 3 times the upper limit of normal	1	0.3
ALT > 3 times the upper limit of normal	2	0.6
CK > 3 times the upper limit of normal	0	0
อื่นๆ*	2	0.6
รวม	49	15.0

AST = aspartate aminotransferase, ALT = alanine aminotransferase, CK = creatine kinase

จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 325 คน

* ไม่สบายท้อง ง่วงนอน

ตัดสินใจสั่งใช้ยาต่อ นอกจากนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังขาดความรู้เกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากกลุ่มนี้ ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์จึงควรมีบทบาทในการให้ความรู้ คำแนะนำ เพื่อให้ผู้ป่วยรู้จักสังเกต เผื่อระวังอันตรายที่อาจเกิดขึ้น และใส่ใจดูแลสุขภาพของตนเอง ซึ่งจะนำไปสู่การเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยต่อไป

ปัจจัยที่มีผลต่อการลดระดับ LDL-C ไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย พบว่าสอดคล้องกับ NCEP-ATP III¹ จึงควรควบคุมปัจจัยเหล่านั้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาให้ถึงเกณฑ์เป้าหมายมากขึ้น อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญของปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ คือ อายุ ประวัติครอบครัว การสูบบุหรี่ โรคความดันโลหิตสูง และระดับเอชดีแอลคอเลสเตอรอล (HDL-C) กับการลดระดับ LDL-C ไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย อาจเนื่องจากการกระจายของตัวอย่างไม่เป็นตัวแทนที่ดีของประชากร กล่าวคือผู้ป่วยจำนวนมากกว่าครึ่งมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจระดับสูง ซึ่งมีความสัมพันธ์ต่อการลดระดับ LDL-C ไม่ถึงเกณฑ์เป้าหมาย นอกจากนี้ภูมิฐานะของผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในกรุงเทพมหานครและปริมณฑล ซึ่งสามารถเข้าถึงการรักษาพยาบาลได้ง่าย และมีการประชาสัมพันธ์ข้อมูลด้านสุขภาพมากมาย จึงอาจทำให้ผู้ป่วย

ใส่ใจดูแลสุขภาพตนเองมากขึ้น อันจะนำมาสู่การลดระดับ LDL-C ถึงเกณฑ์เป้าหมายมากขึ้น จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปโดยเพิ่มจำนวนตัวอย่างให้มีความหลากหลายเพื่อให้เป็นตัวแทนที่ดีของประชากร และนำผลที่ได้มาใช้เป็นข้อมูลในการพิจารณาจัดการแก้ไขปัจจัยเหล่านั้น หรือนำมาประยุกต์สร้างสมการทำนายโอกาสที่ผู้ป่วยลดระดับ LDL-C ไม่ถึงเกณฑ์เป้าหมายต่อไป

มูลค่าการใช้ยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ต่อคนต่อการรักษา 1 ครั้ง ของการศึกษานี้มีค่าเฉลี่ย 1,403.64 บาท (ช่วงมูลค่า 37.50-11,700 บาท) แต่เนื่องจากข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติจึงใช้ค่ามัธยฐาน 450 บาทเป็นค่ากลางแทนค่าเฉลี่ย เหตุที่ค่าใช้จ่ายไม่สูงมากนักอาจเพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา simvastatin ซึ่งมีราคาถูกกว่ายาชนิดอื่น ค่าใช้จ่ายที่พบใกล้เคียงกับผลการศึกษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ คือ 742.57 บาท¹² อาจเป็นเพราะโรงพยาบาลทั้งสองแห่งเป็นโรงเรียนแพทย์เช่นเดียวกัน แบบแผนการรักษาจึงใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าค่าใช้จ่ายในการรักษาที่พบไม่สูงมากนัก แต่ผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่มนี้มีจำนวนมากและมีแนวโน้มเพิ่มในอนาคต ซึ่งอาจมีผลกระทบต่อเศรษฐกิจโดยรวมของประเทศได้ ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์จึงควรพิจารณาเลือกใช้ยาและแบบแผนการรักษาที่เหมาะสม เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย

ตารางที่ 6 ปัจจัยที่มีผลต่อการลดระดับ LDL-C ไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย (ข้อมูลเชิงคุณภาพ)*

ปัจจัย	Category	No. (%) of patients#	No. (%) of patients not achieved LDL-C goal##	Odds ratio	Wald 95% Confidence interval (CI)	Significance
ระดับความเสี่ยง	ระดับสูง	226 (69.5)	147 (65.0)	9.535	4.261 - 21.333	< 0.001**
	ระดับปานกลาง	50 (15.4)	15 (30.0)	2.196	0.833 - 5.789	0.112
	ระดับต่ำ	49 (15.1)	8 (16.3)	Reference group		
โรคหลอดเลือดหัวใจ	เป็นโรค	77 (23.7)	48 (62.3)	1.709	1.012 - 2.8887	0.045**
	ไม่เป็นโรค	248 (76.3)	122 (49.2)	Reference group		
โรคเบาหวาน	เป็นโรค	144 (44.3)	91 (63.2)	2.217	1.416 - 3.471	0.001**
	ไม่เป็นโรค	181 (55.7)	79 (43.6)	Reference group		
ระดับ TC	> 240 mg/dL	35 (10.8)	28 (80.0)	7.027	2.926 - 16.874	< 0.001**
	200-239 mg/dL	75 (23.1)	59 (78.7)	6.478	3.478 - 12.064	< 0.001**
	< 200 mg/dL	204 (62.8)	74 (36.3)	Reference group		
ระดับ TG	> 500 mg/dL	2 (0.6)	2 (100.0)	217.43	0 - 2.9x10 ¹⁰	0.573
	200-499 mg/dL	44 (13.5)	28 (63.6)	2.111	1.077 - 4.141	0.03**
	150-199 mg/dL	61 (18.8)	38 (62.3)	1.993	1.108 - 3.585	0.021**
	< 150 mg/dL	203 (62.5)	92 (45.3)	Reference group		

TC = total cholesterol; TG = triglyceride

* ปัจจัยที่ไม่มีผลต่อการลดระดับ LDL-C ไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายได้แก่ เพศ ภูมิภาค อาชีพ สิทธิการรักษาพยาบาล ประวัติครอบครัวที่มีญาติสายตรงเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจก่อนอายุ 55 ปีในเพศชายและก่อนอายุ 65 ปีในเพศหญิง การสูบบุหรี่ โรคความดันโลหิตสูง เพศชายที่อายุตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไป เพศหญิงที่อายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไป อาการไม่พึงประสงค์ ชนิดของยาลดไขมันที่ใช้ ระดับความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจปานกลาง ระดับ TG > 500 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับ HDL-C < 40 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เพศชายที่สูบบุหรี่ เพศหญิงที่สูบบุหรี่

** มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ร้อยละของผู้ป่วยคิดจากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 325 คน

ร้อยละของผู้ป่วยคิดจากจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม

ตารางที่ 7 ปัจจัยที่มีผลต่อการลดระดับ LDL-C ไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย (ข้อมูลเชิงปริมาณ)*

ปัจจัย	Odds ratio	Wald 95% Confidence interval (CI)	e ^{10β} #	Significance
ระดับ TC	1.029	1.021 - 1.037	1.323	< 0.001**
ระดับ TG	1.005	1.002 - 1.008	1.051	0.004**
ระดับ LDL-C	1.068	1.052 - 1.084	1.916	< 0.001**
ค่าความดันเลือดช่วงหัวใจบีบ	1.013	1.001- 1.025	3.67	0.031**
ค่าความดันเลือดช่วงหัวใจคลาย	1.024	1.003 - 1.045	1.259	0.026**

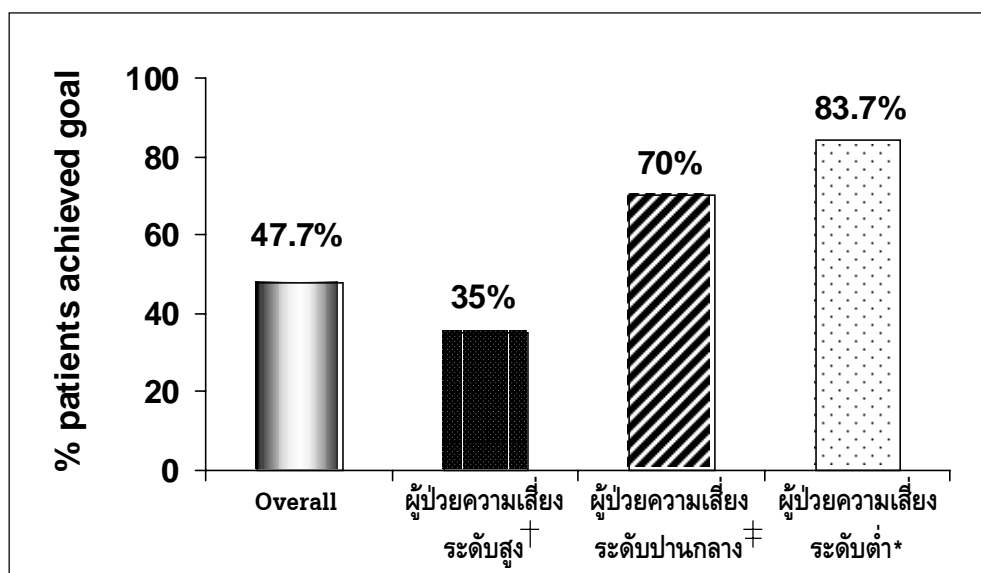
TC = total cholesterol; TG = triglyceride; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol

* ปัจจัยที่ไม่มีผลต่อการลดระดับ LDL-C ไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายได้แก่ อายุ ระยะเวลาที่แพทย์นัด จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ จำนวนปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย ค่าใช้จ่ายยาลดไขมันต่อการรักษา 1 ครั้ง ระดับ HDL-C, AST, ALT และ CK

** มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

หมายถึง โอกาสที่ผู้ป่วยลดระดับ LDL-C ไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย เมื่อค่าของปัจจัยเพิ่มขึ้น 10 หน่วย

รูปที่ 1 ร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III (N = 325 คน)



† หมายถึง ผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจหรือโรคที่มีความเสี่ยงเทียบเท่าโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น โรคเบาหวาน โรคสมองขาดเลือดชั่วคราว โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย โรคหลอดเลือดแดงที่ท้องโป่ง หรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอีก 10 ปีข้างหน้ามากกว่าร้อยละ 20

‡ หมายถึง ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ 2 ปัจจัยขึ้นไป และมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอีก 10 ปีข้างหน้าน้อยกว่าร้อยละ 20

* หมายถึง ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจน้อยกว่า 2 ปัจจัย

เอกสารอ้างอิง

1. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
2. McKenney JM. Dyslipidemias, atherosclerosis, and coronary heart disease. In: Koda-Kimble MA, Yoang LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ, editors. *Applied therapeutics: the clinical use of drugs*. 8th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2005:13.1-13.43.
3. Talbert RL. Hyperlipidemia. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 5th ed. Stamford (CT): Appleton & Lange; 2002:395-417.
4. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000;160:459-67.
5. Brewer HB. NCEP and next steps: Rosuvastatin and the therapeutic index. *Medscape Cardiology* 2004;8(1):1-10. [cited 2004 April 12]. Available from: URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/466100>.
6. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:7-22.
7. Epidemiology and Burden of Disease World Health Organization Geneva 2003. Causes of death. Global, regional and country-specific estimates of deaths by cause, age and sex. [cited 2004 August 5]. Available from: URL: http://www.who.int/mip/2003/other_documents/en/causesofdeath.pdf.
8. กลุ่มข้อมูลข่าวสารสุขภาพ สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์. ตาราง 2.3.4 จำนวนและอัตราตายต่อประชากร 100,000 คน จำแนกตามสาเหตุที่สำคัญ พ.ศ. 2541-2545. [cited 2004 April 18]. Available from: URL: <http://203.157.19.191/45%20table%202.3.4%20cause%20new.xls>.
9. Bluml BM, McKenney JM, Cziraky MJ. Pharmaceutical care services and results in project ImPACT: Hyperlipidemia. *J Am Pharm Assoc* 2000;40:157-65.
10. Quirk J, Thornton M, Kirkpatrick P. Fresh from the pipeline: Rosuvastatin calcium. *Nature Rev Drug Discov* 2003;2:769-70.
11. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:567-72.
12. ฤทัยรัตน์ เปลาณวัฒน์, สุพรรณษา กิตติมิ่งมงคล, มยุรี ตันติลิระ, อรรวรรณ เกตุเจริญ. การประเมินความเหมาะสมและค่าใช้จ่ายในการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ [ปริญญาพนธ์เภสัชศาสตร์บัณฑิต]. กรุงเทพมหานคร: บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2544.

Evaluation of HMG-CoA Reductase Inhibitors Utilization in Outpatients at Phramongkutklao Hospital

Chutiporn Kitiyadisai, Supakit Wongwiwatthananut and Nakarin Sansanayudh*

Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

*Cardiovascular division, Department of Medicine, Phramongkutklao College of Medicine

Objectives: To evaluate the effectiveness, safety, and cost per visit of HMG-CoA reductase inhibitors utilization and to examine factors associated with low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level reduction not achieving NCEP-ATP III¹ goal. **Study design:** Cross-sectional descriptive study. **Patients and methods:** Three hundred and twenty-five outpatients receiving unchanged dosage of HMG-CoA reductase inhibitors for at least 6 weeks were studied and recruited by using convenient sampling method. The study was conducted between May 26th and June 30th, 2004. Data was collected by patients interview and reviewing OPD cards. **Results:** Overall, only 47.7% of patients achieved their LDL-C goal according to NCEP-ATP III. Patients with low, moderate, and high risk categories could achieve their LDL-C goal by 83.7%, 70% and 35%, respectively. Adverse events were reported in 15% of the patients. The most common adverse events were muscle pain (11.7%) and headache (1.2%). The median of HMG-CoA reductase inhibitor cost per visit was 450 baht (range from ฿37.50 to ฿11,700). Predictors of failure to achieve LDL-C goal were (1) patients risk category (high risk VS low risk; OR = 9.535, $p < 0.001$), (2) diabetes mellitus (OR = 2.217, $p = 0.001$), (3) coronary heart diseases (OR = 1.709, $p = 0.045$), (4) total cholesterol level (OR = 1.029, $p < 0.001$), (5) triglyceride level (OR = 1.005, $p = 0.004$), (6) LDL-C level (OR = 1.068, $p < 0.001$), (7) systolic blood pressure (OR = 1.013, $p = 0.031$), and (8) diastolic blood pressure (OR = 1.024, $p = 0.026$). **Conclusions:** Nearly half of patients could not achieve their LDL-C goal, especially patients in high risk group. Thus, healthcare professionals should be aware of these findings and explore any strategies (e.g., select the appropriate and more potent lipid-lowering therapy, advise patients for more aggressive lifestyle modification, and control and prevent factors related to LDL-C reduction) to reduce LDL-C more effectively in order to prevent and reduce future undesirable outcomes of dyslipidemic patients in Thailand.

KeyWords: • HMG-CoA reductase inhibitors • Effectiveness • Safety • Cost per visit • Outpatients

RTA Med J 2548;58:191-201.

