


การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการให้ยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง กับ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง



นางสาวสุวิมล บวรศุภศรี

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม


คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2548

ISBN 974-53-2411-6

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

COMPARATIVE EFFICACY AND SAFETY OF ROSUVASTATIN 5 MG EVERYDAY VERSUS 10 MG
ALTERNATE-DAY IN OUTPATIENTS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA



Miss Suwimol Borvornsuppasri

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

Department of Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2005

ISBN 974-53-2411-6

สุวิมล บวรศุภศรี : การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการให้ยาโรซิวาสทาติน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง กับ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง. (COMPARATIVE EFFICACY AND SAFETY OF ROSUVASTATIN 5 MG EVERYDAY VERSUS 10 MG ALTERNATE-DAY IN OUTPATIENTS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA) อ.ที่ปรึกษา: ผศ.ดร.ศุภกิจ วงศ์วิวัฒน์นุกิจ, อ.ที่ปรึกษาร่วม: ผศ.นพ.สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์, 113 pp. ISBN 974-53-2411-6

วัตถุประสงค์: เปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาโรซิวาสทาติน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ในด้าน (1) ร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือด (2) ร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ให้ถึงเกณฑ์เป้าหมายตามที่ NCEP-ATP III (2001) กำหนด (3) อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

วิธีดำเนินการวิจัย: การวิจัยเชิงทดลองชนิด randomized, open-labeled, cross-over group study ดำเนินการศึกษา ณ ห้องตรวจโรคผู้ป่วยนอก แผนกอายุรกรรมทั่วไปและคลินิกพิเศษนอกเวลาราชการ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือน มิถุนายน 2547- ตุลาคม 2548 ผู้เข้าร่วมการวิจัย 70 ราย ได้รับการสุ่มโดยวิธี Block randomization แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ให้ได้รับการบริหารยาแต่ละวิธี โดยกลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยได้รับยาโรซิวาสทาติน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ และกลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยได้รับยาโรซิวาสทาติน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นสลับวิธีการบริหารยาในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม เปรียบเทียบผลในด้าน (1) ร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดจากระดับไขมันพื้นฐาน (2) ร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ถึงเกณฑ์เป้าหมาย (3) อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม มีข้อมูลพื้นฐาน ผลการตรวจร่างกายและระดับไขมันในเลือดพื้นฐาน ไม่แตกต่างกัน ($p > 0.05$; ทุกค่า) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มสามารถลดระดับ TC, TG, LDL-C และเพิ่มระดับ HDL-C ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐาน ($p < 0.001$) ผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาติน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาติน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.030$) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาติน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนดไม่แตกต่างกัน ($P = 0.549$) นอกจากนั้น อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าไม่แตกต่างกัน

สรุปผลการวิจัย: การให้ยาโรซิวาสทาติน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน อาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่จะช่วยลดค่าใช้จ่ายด้านยาของผู้ป่วย โดยที่ประสิทธิผลของการลดระดับไขมันในเลือดให้ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายไม่แตกต่างจากการให้ยาโรซิวาสทาติน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....
สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก.....
ปีการศึกษา.....2548.....

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4676603733: MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: ROSUVASTATIN / HYPERCHOLESTEROLEMIA / EFFICACY / ALTERNATE-DAY

SUWIMOL BORVORNSUPPASRI: COMPARATIVE EFFICACY AND SAFETY OF ROSUVASTATIN 5 MG EVERY DAY VERSUS 10 MG ALTERNATE-DAY IN OUTPATIENTS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA. THESIS ADVISOR: ASST. PROF. SUPAKIT WONGWIWATTHANANUKIT, Pharm. D., Ph.D., THESIS COADVISOR: ASST. PROF. SOMKIAT SANGWATANAROJ, M.D., 113 pp. ISBN 974-53-2411-6

Objectives: To compare efficacy and safety of rosuvastatin 5 mg every day and 10 mg alternate-day in terms of (1) percentage of change from baseline in serum lipid (2) percentage of patients who achieved LDL-C goal according to NCEP-ATP III guideline (2001), and (3) adverse events rate.

Methods: A randomized, open-labeled, cross-over group study that enrolled patients from outpatient department, King Chulalongkorn Memorial Hospital during June 2004 to October 2005. Seventy patients were randomized using block randomization, crossover fashion to receive rosuvastatin 5 mg every day (regimen 1) or rosuvastatin 10 mg alternate-day (regimen 2). Each regimen was administered for a duration of four weeks. Clinical outcomes were evaluated based on (1) percentage of change from baseline in serum LDL-C, TC, TG and HDL-C (2) percentage of patients who achieved LDL-C goal according to NCEP-ATP III guideline, and (3) adverse events rate.

Results: Baseline patients characteristics were similar between two groups (all $p > 0.05$). Both regimens significantly reduced TC, TG, LDL-C and increased HDL-C from baseline ($p < 0.001$). Rosuvastatin 5 mg every day reduced LDL-C significantly more than rosuvastatin 10 mg alternate-day ($p = 0.003$). However, the percentage of patients who achieved LDL-C goal according to NCEP-ATP III guideline was not significantly different between rosuvastatin 5 mg every day and 10 mg alternate-day ($p = 0.549$). There was no significant difference in number of patients who experienced adverse events between rosuvastatin 5 mg every day and 10 mg alternate-day .

Conclusion: Rosuvastatin 10 mg alternate-day is an alternative treatment which can reduce patient's cost of medication. It can be used to treat the patients efficiently to reduce LDL-C and to achieve LDL-C goal as same as rosuvastatin 5 mg every day.

Department.....Pharmacy.....

Field of study...Clinical Pharmacy.....

Academic year.....2005.....

Student's signature.....*Suwimol Borvornsuppasri*.....

Advisor's signature.....*Supakit Wongwiwatthananut*.....

Co-advisor's signature.....*Somkiat Sangwatanaroj*.....

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ คณะบดีคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่อนุญาตให้ทำการศึกษาวิจัยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ วศิน พุทธารี ที่กรุณาช่วยให้คำแนะนำและคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย

ขอขอบพระคุณ ทบวงมหาวิทยาลัย บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่สนับสนุนทุนอุดหนุนสำหรับการศึกษาวิจัย และบริษัทแอสตราเซนเนกา ประเทศไทย จำกัด ที่สนับสนุนยาเพื่อใช้ในการวิจัย

โดยเฉพาะอย่างยิ่งขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศุภกิจ วงศ์วิวัฒน์นุกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่กรุณาช่วยเหลือเป็นที่ปรึกษา ให้ความรู้และให้คำแนะนำ ตลอดจนควบคุมการวิจัยอย่างใกล้ชิดมาโดยตลอด ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ เวรดี ธรรมอุปกกรณ์ รองศาสตราจารย์ อัจฉรา อุทิสวรรณกุล ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.เนติ สุขสมบุญ และ คณาจารย์ทุกท่าน ที่กรุณาให้คำแนะนำและขอเสนอแนะเกี่ยวกับการวิจัยนี้ด้วยดีมาตลอด ทำให้วิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ขอขอบพระคุณ เจ้าหน้าที่และพยาบาลประจำแผนกอายุกรรมทั่วไป ชั้น 1 และคลินิกพิเศษนอกเวลาราชการ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทุกท่านที่คอยช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลทำวิจัย

ท้ายสุดนี้ ขอขอบพระคุณบิดา มารดา ครอบครัว และเพื่อนนิสิตทุกท่าน ที่มีส่วนสนับสนุนเป็นกำลังใจแก่ผู้วิจัยมาโดยตลอดจนการวิจัยสำเร็จลุล่วงด้วยดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ฎ
รายการคำย่อ.....	ฏ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
ที่มาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
สมมติฐานการวิจัย.....	5
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	6
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	7
ชนิดและเมทาบอลิสมของไลโปโปรตีน.....	7
ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ.....	12
สาเหตุของการเกิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ.....	13
การเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง.....	14
แนวทางและเป้าหมายในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ.....	15
ข้อมูลของยาโรซิวาสทาทินและการศึกษาทางคลินิก.....	26
3. วิธีดำเนินการวิจัย.....	49
การวางแผนและเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย.....	49
การดำเนินการวิจัย.....	55
การวิเคราะห์และอภิปรายผลการวิจัย.....	59
สรุปผลการดำเนินงานวิจัย.....	59
4. ผลการวิจัยและอภิปรายผล.....	60
5. สรุปผลและข้อเสนอแนะ.....	89
เอกสารอ้างอิง.....	94

ภาคผนวก.....	101
ภาคผนวก ก แบบบันทึกประวัติและติดตามผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูง.....	102
ภาคผนวก ข ข้อมูลสำหรับผู้ป่วย (Patient Information).....	106
ภาคผนวก ค ใบยินยอมของผู้เข้าร่วมการศึกษา (Consent form).....	109
ภาคผนวก ง แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา.....	112
ภาคผนวก จ คู่มือสำหรับผู้ป่วยไขมันในเลือดผิดปกติ.....	113
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	114



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1	ชนิดและคุณสมบัติของไลโปโปรตีน.....10
2	ชนิดของภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ.....12
3	Secondary causes of Lipoprotein Abnormalities.....13
4	การจัดระดับไขมันเป็นระดับต่างๆ ตามแนวทางของ NCEP-ATP III.....15
5	ปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตามเกณฑ์ของ NCEP-ATP III.....16
6	แสดงระดับ LDL-C เป้าหมาย ระดับ LDL-C ที่เริ่มรักษาด้วยการปรับเปลี่ยน วิธีการดำเนินชีวิต และระดับ LDL-C ที่เริ่มพิจารณาใช้ยาในการรักษา.....18
7	เกณฑ์การจำแนกภาวะ metabolic syndrome.....19
8	ประสิทธิผลและผลข้างเคียงของยาลดระดับไขมันในเลือดแต่ละชนิด.....22
9	คุณสมบัติของยากุ่มสแตตินแต่ละชนิด.....24
10	คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาโรซิวาสทาติน.....28
11	อันตรกิริยาระหว่างยาโรซิวาสทาตินกับยาอื่นๆ.....30
12	ประสิทธิผลการลดระดับไขมันในเลือดระหว่างยาโรซิวาสทาตินและยาหลอก31
13	ประสิทธิผลการลดระดับไขมันในเลือดระหว่างยาโรซิวาสทาตินและ ยาอะทอวาสแตตินในขนาดต่างๆ32
14	ประสิทธิผลการลดระดับไขมันระหว่างยาโรซิวาสทาตินและยาสแตตินชนิดอื่น.....33
15	ประสิทธิผลการลดระดับไขมันในเลือดระหว่างยาโรซิวาสทาติน ซิมวาสแตติน และพรอวาสแตติน.....34
16	ประสิทธิผลการลดระดับไขมันในเลือดระหว่างยาโรซิวาสทาตินและอะทอวาสแตติน....35
17	ประสิทธิผลของยาโรซิวาสทาตินและอะทอวาสแตตินในการลดระดับไขมันที่เวลา 12 และ 52 สัปดาห์37
18	ประสิทธิผลของยาโรซิวาสทาติน ซิมวาสแตตินและพรอวาสแตตินในการลดระดับ ไขมันในเลือด ที่เวลา 12 และ 52 สัปดาห์38
19	วิเคราะห์ข้อมูลรวม: ประสิทธิผลการลดระดับไขมันในเลือดระหว่างยาโรซิวาสทาติน และยาอะทอวาสแตติน.....39
20	วิเคราะห์ข้อมูลรวม: ประสิทธิผลการลดระดับไขมันในเลือดระหว่างยาโรซิวาสทาติน ซิมวาสแตติน และพรอวาสแตติน39

ตารางที่	หน้า
21	วิเคราะห์ข้อมูลรวม: ประสิทธิภาพการลดระดับไขมันในเลือดระหว่างยาโรซิวาสทาติน 5 และ 10 มิลลิกรัม.....40
22	วิเคราะห์ข้อมูลรวม: ร้อยละของผู้ป่วยที่ลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนด ระหว่างผู้ที่ได้รับยาโรซิวาสทาตินและยาสแตตินชนิดอื่น.....40
23	อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโรซิวาสทาติน (มากกว่าร้อยละ 2).....47
24	ร้อยละของผู้ป่วยที่ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะหลังจากใช้ยาในกลุ่มสแตติน.....48
25	ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย (สัปดาห์ที่ 0).....63
26	ผลการตรวจร่างกายพื้นฐานของตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย (สัปดาห์ที่ 0).....65
27	รายการยาแต่ละชนิดที่ผู้ป่วยใช้ร่วม (สัปดาห์ที่ 0).....67
28	ปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตามเกณฑ์ของ NCEP-ATP III (สัปดาห์ที่ 0).....69
29	ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย (สัปดาห์ที่ 0).....72
30	ผลการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาติน 5 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ (N = 70).....75
31	ผลการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาติน 10 มก. วันเว้นวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ (N = 70).....76
32	เปรียบเทียบร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือด ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาติน 5 มก. วันละครั้ง และ 10 มก. วันเว้นวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์(N = 70)....79
33	จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III เมื่อรับประทานยาแต่ละวิธีครบ 4 สัปดาห์.....81
34	จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (N = 70).....84
35	ผลการตรวจระดับเอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อ เมื่อได้รับยาครบ 4 สัปดาห์ ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาติน 5 มก. วันละครั้ง และ 10 มก. วันเว้นวัน (N = 70).....86
36	จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยจำแนกตามระยะเวลาและจำนวนครั้งในการออกกำลังกาย ระหว่างที่ได้รับยาโรซิวาสทาตินแต่ละวิธี เป็นเวลา 4 สัปดาห์ (N = 70).....87
37	เปรียบเทียบร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับ HDL-C จากระดับพื้นฐาน ตามระยะเวลา และจำนวนครั้งในการออกกำลังกาย ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาติน 5 มก. วันละครั้ง และ 10 มก. วันเว้นวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ (N = 70).....88

สารบัญภาพ

รูปที่		หน้า
1	โครงสร้างของไลโปโปรตีน.....	8
2	ชนิดของไลโปโปรตีน.....	8
3	การเมทาบอลิสม์ไลโปโปรตีน.....	11
4	ขั้นตอนการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง.....	14
5	โครงสร้างของยาโรซิวาสทาทิน.....	26
6	แผนภูมิการดำเนินการศึกษาวิจัย.....	58
7	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือด (SD) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มก. วันละครั้ง และ 10 มก. วันเว้นวัน (N = 70).....	80
8	จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนด (N = 70).....	83

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการคำย่อ

คำย่อ	คำเต็ม
กก.	กิโลกรัม
ดล.	เดซิลิตร
มก.	มิลลิกรัม
มก./ดล.	มิลลิกรัม/เดซิลิตร
AD	alternate-day
ALT	alanine aminotransferase
AST	aspartate aminotransferase
AUC	area under the plasma concentration-time curve
BMI	body mass index
BP	blood pressure
CHD	coronary heart disease
CK	creatine kinase
C_{max}	peak plasma concentration
CrCl	creatinine clearance
CRP	C-reactive protein
FBS	fasting blood sugar
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A
IDL-C	intermediate density lipoprotein cholesterol
INR	international normalised ratio
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol
LPL	lipoprotein lipase
mg	milligram
mg/dL	milligram per deciliter
mmHg	มิลลิเมตรปรอท
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

คำย่อ	คำเต็ม
OD	once daily
S _{Cr}	serum creatinine
TC	total cholesterol
TG	triglyceride
TLC	therapeutic lifestyle changes
T _{max}	time to peak plasma concentration
VLDL	very low density lipoprotein
Vd	volume of distribution



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ภาวะดังกล่าวก่อให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่พบได้บ่อย เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease, CHD) โรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) และโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) เป็นต้น[1] โรคดังกล่าวทำให้เกิดการสูญเสียหลายด้านต่อผู้ป่วยและครอบครัวในทางเศรษฐกิจ ได้แก่ ค่ารักษาพยาบาล ค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วย ฯลฯ ที่สำคัญที่สุดคือการเสียชีวิตของผู้ป่วย

ข้อมูลในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า โรคหลอดเลือดหัวใจเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งของประเทศ จากรายงานของ American Heart Association ในปี ค.ศ. 2004 ประเทศสหรัฐอเมริกามีความชุกของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจประมาณ 13,200,000 คน และคาดว่าจะมีผู้ป่วยใหม่ที่เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจประมาณ 700,000 คนต่อปี และมีผู้เสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจประมาณ 500,000 คนต่อปี[2] สำหรับประเทศไทย จากรายงานด้านสุขภาพของสำนักงานสถิติแห่งชาติปี พ.ศ. 2547 พบว่าโรคหลอดเลือดหัวใจเป็นสาเหตุการตายลำดับที่ 4 ของประชากรไทย โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ 16,766 คน ต่อประชากรหนึ่งแสนคน[3]

การศึกษาทางคลินิกจำนวนมากพบหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่าภาวะไขมันในเลือดสูง โดยเฉพาะระดับคอเลสเตอรอลรวม (Total Cholesterol: TC) และระดับแอลดีแอล คอเลสเตอรอล (Low density lipoprotein cholesterol: LDL-C) ที่สูงขึ้น มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและโรคหลอดเลือดหัวใจ ดังนั้นการลดระดับไขมันดังกล่าวจะช่วยป้องกันหรือลดการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจได้ทั้งในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจร่วมอย่างมีนัยสำคัญ[4-7] ในปัจจุบัน National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III ได้กำหนดแนวทางในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงโดยใช้ LDL-C เป็นเป้าหมายหลักในการรักษา[8-9] ในขณะที่ระดับไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride: TG) และระดับเอชดีแอล คอเลสเตอรอล (High density lipoprotein cholesterol: HDL-C) ก็เป็นสิ่งที่ต้อง

ควบคุมให้ได้ตามเป้าหมายต่อไปด้วย เนื่องจากภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง และระดับ HDL-C ต่ำก็เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดหลอดเลือดแดงแข็งได้เช่นกัน[9]

การรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติสามารถทำได้ 2 วิธีหลักคือ (1) การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacologic) เช่น การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการดำเนินชีวิต (therapeutic lifestyle changes, TLC) ได้แก่ การควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย และ (2) การรักษาโดยการให้ยาลดไขมันในเลือด (lipid lowering agents) ในปัจจุบันยาที่ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม (1) hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA) inhibitors หรือ กลุ่มสแตติน (statins), (2) fibric acid derivatives หรือ fibrates (3) bile acid sequestrants หรือ resins และ (4) nicotinic acid หรือ niacin[9,10]

ยากุ่มสแตติน เป็นยาลดไขมันในเลือดที่มีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนว่า มีประสิทธิผลสูงในการลดระดับ LDL-C รวมทั้งสามารถลดอัตราการเกิดโรค (morbidity) และอัตราการตาย (mortality) จากโรคหลอดเลือดหัวใจได้อย่างชัดเจน[4-6,8,11] ทั้งการป้องกันระดับปฐมภูมิ (primary prevention) ได้แก่ การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงโดยที่ยังไม่มีอาการทางคลินิกของโรคหลอดเลือดหัวใจ เพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และการป้องกันทุติยภูมิ (secondary prevention) ในผู้ป่วยที่เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจแล้ว เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำหรือการเปลี่ยนจากภาวะหัวใจขาดเลือดไปเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย ปัจจุบันจึงมีการใช้ยากุ่มสแตตินเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมาก อย่างไรก็ตาม แม้จะใช้ยาในการรักษามากขึ้น แต่โรคหลอดเลือดหัวใจยังคงเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของประชากรในประเทศต่างๆ รวมทั้งประเทศไทย เนื่องจากพบผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจำนวนมากที่ไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ให้ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III

จากการศึกษาของ ImPACT[12] พบว่าผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ให้ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP II มีเพียงร้อยละ 62.5 และจากผลการศึกษาของ Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP)[13] พบผู้ป่วยเพียงร้อยละ 38 ที่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์ จากการศึกษา REVERSAL[14] และ PROVE-IT[15] ซึ่งทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการให้ยาอะทอวาสแตติน (atorvastatin) 80 มิลลิกรัม และพราวาสแตติน (pravastatin) 40 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะทอวาสแตตินสามารถลดระดับ LDL-C ลงเหลือ 79 และ 62 มก./ดล. จากระดับไขมัน

เริ่มต้นของผู้ป่วยก่อนได้รับยา 150 และ 106 มก./ดล. ตามลำดับ ซึ่งระดับ LDL-C ที่ลดลงได้นั้นต่ำกว่าเกณฑ์เป้าหมายที่กำหนด คือ 100 มก./ดล. จากผลดังกล่าวสามารถลดการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง รวมทั้งลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันได้มากขึ้น ดังนั้นการลดระดับ LDL-C ลงได้มากเท่าไร ยังมีผลดีต่อผู้ป่วยมากขึ้น

จะเห็นได้ว่าการลดระดับ LDL-C ให้ต่ำลงมากเท่าไร ยังมีผลดีต่อผู้ป่วยมากยิ่งขึ้น[16] จึงมีการหากลยุทธ์ที่จะเพิ่มจำนวนผู้ป่วยให้สามารถควบคุมระดับไขมันได้ตามเกณฑ์เป้าหมายมากยิ่งขึ้น เช่น การใช้ยาในขนาดสูงขึ้น การใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน หรือการคิดค้นยาชนิดใหม่ที่มีประสิทธิผลในการลดระดับไขมันได้มากกว่าเดิม

โรซิวาสทาติน (rosuvastatin) จัดเป็นยาชนิดใหม่ที่มีประสิทธิผลในการลดไขมันในเลือดได้ดีกว่ายาสแตตินชนิดอื่นๆ[17,18] จึงอาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันให้ได้ตามเป้าหมาย อย่างไรก็ตาม ยามีราคาค่อนข้างสูงและการใช้ยาลดไขมันจำเป็นต้องใช้ยาเป็นระยะเวลานาน ซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งที่ต้องพิจารณา เนื่องจากเป็นภาระด้านค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยและอาจส่งผลกระทบต่อความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วย[19] มีการศึกษาต่างๆ ที่หาแนวทางลดค่าใช้จ่ายจากการใช้ยาสแตติน โดยยังคงประสิทธิผลในการลดระดับไขมันในเลือดได้ตามเป้าหมายเช่นเดิม เช่น การใช้เม็ดยาในขนาดที่สูงกว่าแล้วนำเม็ดยามาแบ่งครึ่งรับประทานตามขนาดที่ต้องการ (tablet splitting)[20] หรือการรับประทานยาแบบวันเว้นวัน (alternate-day)[21,22] ทั้งสองวิธีนี้สามารถลดค่าใช้จ่ายในเรื่องราคายาของผู้ป่วยลงได้ถึงร้อยละ 50[23]

อย่างไรก็ตาม นอกจากการลดค่าใช้จ่ายแล้วยังต้องคำนึงถึงปัจจัยอื่นๆ ร่วมด้วยที่จะทำให้เกิดประสิทธิผลในการรักษาสูงสุด เช่น อาการอันไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา ความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วย และวิธีการบริหารยาที่ง่ายและสะดวกต่อผู้ป่วย ซึ่งวิธีการแบ่งครึ่งเม็ดยาแม้จะช่วยประหยัดแต่ก็มีข้อเสียคือ ไม่สะดวกสำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านการมองเห็นหรือมีปัญหาทางร่างกาย เช่น ผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบและผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านจิตใจ [21-23] นอกจากนี้ยากลุ่มสแตตินส่วนมากไม่มีเส้นแบ่งครึ่งบนเม็ดยา ขณะแบ่งจึงอาจเกิดการแตกหักของเม็ดยา ทำให้ได้ขนาดยาน้อยหรือมากกว่าที่ต้องการ[24] และยาบางชนิดผลิตในรูปแคปซูลทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถแบ่งยาได้ ดังนั้นวิธีการรับประทานยาแบบวันเว้นวันจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่จะช่วยในการลดปัญหาด้านค่าใช้จ่ายของผู้ป่วย

มีการศึกษาถึงประสิทธิผลของยาโลวาสแตติน (lovastatin), ฟลูวาสแตติน (fluvastatin), ซิมวาสแตติน (simvastatin) และอะทอวาสแตติน ในขนาดยาต่างๆ เปรียบเทียบระหว่างการรับประทานยาทุกวันและวันเว้นวันหลายการศึกษา พบว่าสามารถลดระดับ LDL-C จากระดับไขมันพื้นฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และประสิทธิผลของยาในการลดระดับไขมันในเลือดไม่แตกต่างกันระหว่างการบริหารยาทั้ง 2 วิธี[23-28]

ในด้านความปลอดภัยจากการใช้ยา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากุ่มสแตตินแบบวันเว้นวันสามารถทนต่อยาได้ดีและไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่รุนแรง[23-28] สำหรับด้านความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยนั้น ยังไม่มีการศึกษาที่เป็นระบบในการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย แต่มีความพยายามหาวิธีการต่างๆ มาประเมิน เช่น การนับเม็ดยา การสัมภาษณ์ผู้ป่วย เป็นต้น พบว่าความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยที่รับประทานยาวันเว้นวันและทุกวันไม่แตกต่างกัน[23,28]

อย่างไรก็ตามประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาโรซิวาสทาทิน แบบรับประทานยาวันเว้นวันในต่างประเทศยังไม่มีการศึกษามาก่อน ในประเทศไทย ชุตติพร กิตติยาศิษย์[29] ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงจำนวน 80 ราย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่รับประทานยาทุกวันสามารถลดระดับ LDL-C คอเลสเตอรอลรวมและไตรกลีเซอไรด์ได้มากกว่ากลุ่มที่รับประทานยาวันเว้นวันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$ ทั้งหมด) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มสามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III ไม่แตกต่างกัน ($p = 0.180$) ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการลดระดับไขมันในเลือดและความปลอดภัยจากการใช้ยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง กับ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เพื่อยืนยันผลการศึกษาดังกล่าว และนำผลการศึกษาที่ได้มาเป็นข้อมูลพิจารณาวิธีการบริหารยาโรซิวาสทาทินที่เหมาะสมเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เปรียบเทียบประสิทธิผลการลดระดับไขมันในเลือด ระหว่างผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงที่ใช้ยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง เทียบกับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ในด้าน (1) การลดระดับคอเลสเตอรอลรวม (2) การลดระดับ LDL-C (3) การลดระดับไตรกลีเซอไรด์ และ (4) การเพิ่มระดับ HDL-C

2. เปรียบเทียบประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ให้ถึงเกณฑ์เป้าหมายของผู้ป่วยแต่ละราย ตามที่ NCEP-ATP III กำหนด ระหว่างผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงที่ได้รับยา ไรซิวาสทาติน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง กับ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน
3. เปรียบเทียบผลด้านความปลอดภัยในการรักษาด้วยยา ระหว่างผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงที่ได้รับยา ไรซิวาสทาติน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง กับ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

สมมติฐานการวิจัย

1. ประสิทธิภาพของการลดระดับไขมันในเลือดด้วยยา ไรซิวาสทาติน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับการใช้ยา ไรซิวาสทาติน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน
2. การใช้ยา ไรซิวาสทาติน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีความปลอดภัยไม่แตกต่างจากการใช้ยา ไรซิวาสทาติน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน
3. ประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ให้ถึงเกณฑ์เป้าหมายตามที่ NCEP-ATP III กำหนด ด้วยยา ไรซิวาสทาติน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับการใช้ยา ไรซิวาสทาติน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

ผู้ป่วยภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง หมายถึง ผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเตอรอลรวมในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 200 มก./ดล. และเป็นผู้ป่วยที่ต้องเริ่มการรักษาด้วยยาลดไขมันในเลือดตามแนวทางของ NCEP-ATP III

ประสิทธิผล (efficacy) หมายถึง ความสามารถของยาในการลดระดับคอเลสเตอรอลรวม ระดับไตรกลีเซอไรด์ ระดับ LDL-C และการเพิ่มขึ้นของระดับ HDL-C รวมทั้งความสามารถของยาในการลดระดับ LDL-C ให้ถึงเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III (2001) กำหนด โดยทำการประเมินประสิทธิผลในการวิจัยหลังจากผู้ป่วยได้รับยาแต่ละวิธีครบ 4 สัปดาห์

ความปลอดภัย (safety) หมายถึง อัตราการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยประเมินจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย ผลการตรวจร่างกาย (physical examination) และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular disease) ตามเกณฑ์ของ NCEP-ATP III ได้แก่

ปัจจัยเสี่ยงเชิงบวก (Positive Risk Factors)

- อายุ (ชาย ≥ 45 ปี หญิง ≥ 55 ปี)
- ประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดและเสียชีวิตด้วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายในผู้ชายที่เป็นญาติสายตรงก่อนอายุ 55 ปี หรือในผู้หญิงที่เป็นญาติสายตรงก่อนอายุ 65 ปี
- ปัจจุบันสูบบุหรี่
- มีความดันเลือดสูง (BP $\geq 140/90$ มิลลิเมตรปรอท) หรือรับประทานยาลดความดันเลือดสูง
- มีระดับ HDL-C น้อยกว่า 40 มก./ดล.

ปัจจัยเสี่ยงเชิงลบ (Negative Risk Factors)

- มีระดับ HDL-C มากกว่า 60 มก./ดล.

การป้องกันปฐมภูมิ คือ การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงโดยที่ยังไม่มีอาการทางคลินิกของโรคหลอดเลือดหัวใจ เพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

การป้องกันทุติยภูมิ คือ การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงที่เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจแล้ว เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำหรือการเปลี่ยนจากภาวะหัวใจขาดเลือดไปเป็นกล้ามเนื้อหัวใจตาย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทราบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการลดระดับไขมันในเลือดจากการใช้ยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง เทียบกับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการพิจารณาเลือกใช้ยาของแพทย์ให้เหมาะสมในการลดระดับไขมันในเลือดและคุ้มค่าต่อเศรษฐกิจฐานะของผู้ป่วย

บทที่ 2

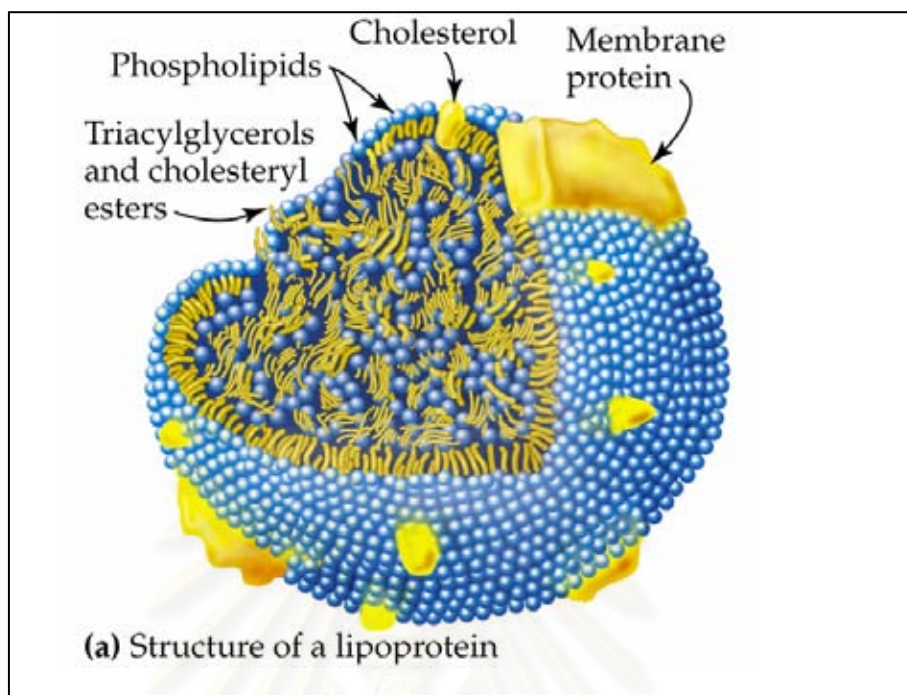
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ เปรียบเทียบประสิทธิผลการลดระดับไขมันในเลือด การลดระดับ LDL-C ให้ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนด และความปลอดภัยจากการใช้ยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง กับ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ในผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ในบทนี้จะกล่าวถึงข้อมูลที่เป็นความรู้พื้นฐานดังนี้ (1) ชนิดและเมทาบอลิสมของไลโปโปรตีน (2) ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (3) แนวทางและเป้าหมายในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ และ (4) ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของยาโรซิวาสทาทินในการเปรียบเทียบประสิทธิผลในการลดระดับไขมันในเลือดกับยาสแตตินชนิดอื่น และประสิทธิผลของยาเมื่อรับประทานยาทุกวันเทียบกับวันเว้นวัน ซึ่งการศึกษาข้อมูลดังกล่าว เพื่อให้เกิดความรู้และนำไปสู่การกำหนดขั้นตอนและวิธีการวิจัยที่เหมาะสมต่อไป

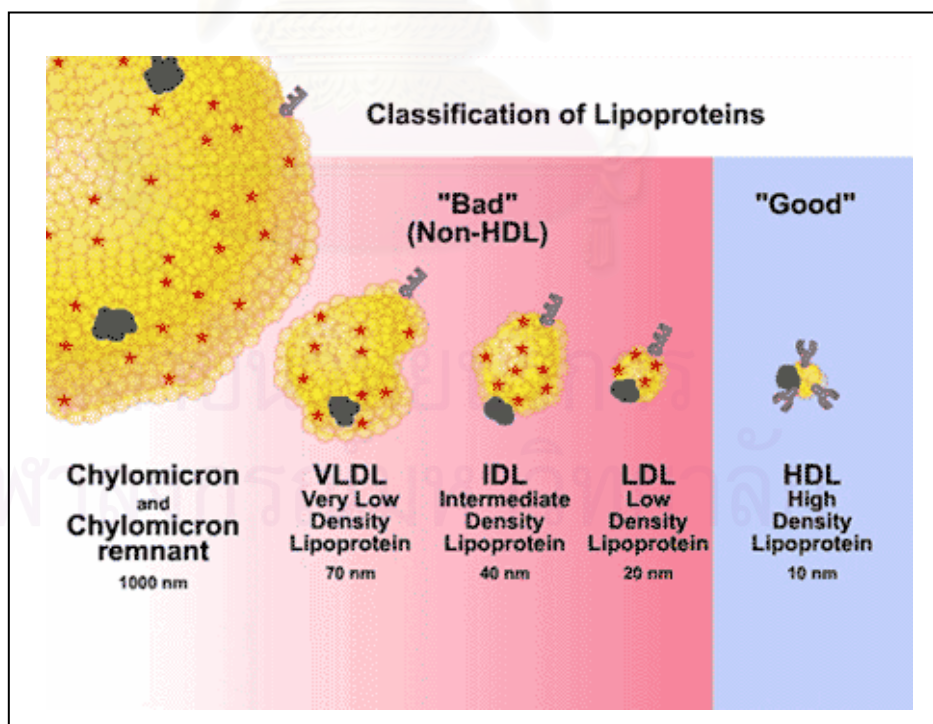
1. ชนิดและเมทาบอลิสมของไลโปโปรตีน

ไขมันในร่างกายประกอบด้วยไขมันที่สำคัญ 3 ชนิด คือ คอเลสเตอรอล ไตรกลีเซอไรด์ และฟอสโฟไลปิด (phospholipid) คอเลสเตอรอลเป็นส่วนประกอบสำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์และเป็นสารตั้งต้นในการสร้างฮอร์โมนเพศ ไตรกลีเซอไรด์เป็นแหล่งที่สร้างและสะสมพลังงานที่จำเป็นให้ร่างกาย ฟอสโฟไลปิดเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์ เนื่องจากไขมันเป็นสารที่ไม่ละลายในน้ำ การที่ไขมันเหล่านี้จะอยู่ในพลาสมาได้จึงต้องอยู่ในรูปของไลโปโปรตีน (lipoprotein) [7] โครงสร้างของไลโปโปรตีนแสดงในรูปที่ 1

ไลโปโปรตีนเป็นสารประกอบเชิงซ้อนโมเลกุลใหญ่ ประกอบด้วยไขมันและโปรตีน ชนิดของไลโปโปรตีน ดังรูปที่ 2 ไขมันในไลโปโปรตีน ประกอบด้วย cholesterol ester และไตรกลีเซอไรด์ ซึ่งไม่สามารถละลายน้ำได้จึงรวมตัวอยู่ที่แกนในของไลโปโปรตีน ส่วนที่ผิวชั้นนอกของไลโปโปรตีนประกอบด้วยสารที่ละลายน้ำได้คือฟอสโฟไลปิด free cholesterol และโปรตีนคือ apolipoprotein ซึ่งมีหน้าที่สำคัญโดยเป็นตัวกำหนดให้ไลโปโปรตีนแต่ละชนิดทำงานกับเอนไซม์ที่แตกต่างกันในกระบวนการเมทาบอลิสมของไขมัน และเป็นส่วนนำไลโปโปรตีนไปจับกับ receptor ต่างๆ ชนิดและคุณสมบัติของไลโปโปรตีน[10,32] แสดงในตารางที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างของไลโปโปรตีน[30]



รูปที่ 2 ชนิดของไลโปโปรตีน[31]

ชนิดและคุณสมบัติของไลโปโปรตีน[10,32]

- ▣ ไคโลไมครอน (chylomicrons) เป็นไลโปโปรตีนขนาดใหญ่ที่สุด ประกอบด้วยไตรกลีเซอไรด์ร้อยละ 80-90 และ cholesteral esters ทำหน้าที่นำไขมัน exogenous triglyceride (95%) จากเยื่อบุลำไส้เล็กเข้าสู่ระบบน้ำเหลืองและระบบไหลเวียนเลือด ถูกเมทาบอลิท์โดยเอนไซม์ lipoprotein lipase (LPL) ซึ่งอยู่บนเซลล์ผนังหลอดเลือด (endothelial cell) กลายเป็น chylomicrons remnant
- ▣ Very low density lipoprotein: VLDL เป็นไลโปโปรตีนที่มีขนาดเล็กกว่าไคโลไมครอน ถูกสร้างขึ้นที่ตับ ประกอบด้วยไตรกลีเซอไรด์ร้อยละ 60 และคอเลสเตอรอลร้อยละ 20 เมื่ออยู่ในกระแสเลือดไตรกลีเซอไรด์ใน VLDL ถูกเมทาบอลิท์โดยเอนไซม์ lipoprotein lipase เช่นกัน เกิดเป็น IDL ซึ่งเป็นไลโปโปรตีนที่มีขนาดเล็กลง
- ▣ Intermediate density lipoprotein: IDL เกิดจากเมทาบอลิซึมของ VLDL ส่วนหนึ่งของ IDL จะถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดโดยตับ ส่วนไลโปโปรตีนที่ยังคงอยู่ในกระแสเลือดคือ LDL
- ▣ Low density lipoprotein: LDL เป็นไลโปโปรตีนขนาดเล็ก ประกอบด้วยไตรกลีเซอไรด์ร้อยละ 5 และคอเลสเตอรอลร้อยละ 50 LDL เกิดขึ้นในกระแสเลือดจากการเมทาบอลิท์ IDL โดยเอนไซม์ lipoprotein lipase
- ▣ High density lipoprotein: HDL มีขนาดเล็กที่สุด ประกอบด้วยไตรกลีเซอไรด์ร้อยละ 5 คอเลสเตอรอลร้อยละ 20 และโปรตีนร้อยละ 50 HDL ถูกสร้างที่ตับและลำไส้เล็ก มีหน้าที่นำคอเลสเตอรอลจากเซลล์ต่างๆของร่างกายกลับสู่ตับเพื่อกำจัดออกจากร่างกาย
- ▣ Non-HDL-cholesterol คือส่วนของ cholesterol ทั้งหมดที่ไม่ใช่ LDL (total cholesterol – HDL) จึงมีความหมายรวมไปถึง lipoprotein อื่นๆ ที่มี Apo-B 100 (IDL, VLDL) ซึ่งสามารถเกิด retention ในชั้น subendothelial layer ทำให้มีคุณสมบัติเป็น atherogenic และเป็นตัวประเมินที่ดีกว่า LDL ที่เคยใช้กัน

ตารางที่ 1 ชนิดและคุณสมบัติของไลโปโปรตีน[10,32]

Lipoprotein	Density (g/dl)	Site of synthesis	Apolipoprotein	Lipid (%)
Chylomicrons	0.95	Intestine	B-48, E, A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	TG : 80-95 Chol : 2-7 PL : 3-9
VLDL	0.95-1.006	Liver	B-100, E, C-I, C-II, C-III	TG : 55-80 Chol : 5-15 PL : 10-20
IDL	1.006-1.019	Catabolic product of VLDL	B-100, E, C-II, C-III	TG : 20-50 Chol : 20-40 PL : 15-25
LDL	1.019-1.063	Catabolic product of VLDL	B-100	TG : 5-15 Chol : 40-50 PL : 20-25
HDL	1.063-1.210	Intestine, liver, plasma	E, A-I, A-II, C-I, C-II, C-III	TG : 5-10 Chol : 15-25 PL : 20-30

VLDL = very low density lipoprotein; IDL = intermediate density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein; HDL = high density lipoprotein; PL = phospholipid

การเมทาบอลิสม์ไลโปโปรตีน แบ่งเป็น 3 กระบวนการดังรูปที่ 3[32]

1. Exogenous pathway

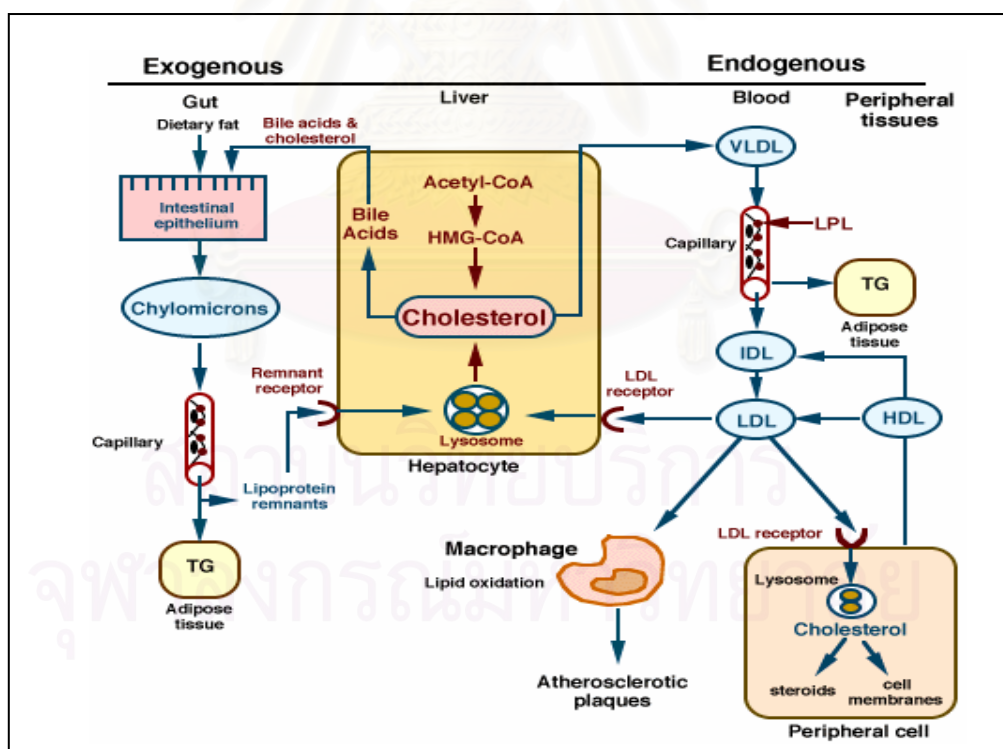
คือการขนส่งไขมันจากอาหารโดยไลโปโปรตีนที่เรียกว่า chylomicron ซึ่งมีการสร้างที่บริเวณลำไส้เล็ก chylomicron จะถูกย่อยสลายโดยเอนไซม์ lipoprotein lipase ได้เป็นกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) ออกมา เพื่อใช้เป็นพลังงานหรือเก็บสะสมใน adipose tissue ส่วนที่เหลือของ chylomicron คือ chylomicron remnants ซึ่งมีขนาดเล็กกลง จะถูกนำเข้าสู่ตับโดยจับกับตัวรับที่ตับ (hepatic receptors) ผ่านทาง Apo-E จากนั้นเข้าสู่ endogenous pathway ต่อไป

2. Endogenous pathway

เป็นกระบวนการขนส่งไขมันที่สังเคราะห์ขึ้นเองในร่างกาย เริ่มจากการที่ตับสังเคราะห์ VLDL ซึ่งประกอบด้วยไตรกลีเซอไรด์เป็นส่วนใหญ่ เอนไซม์ lipoprotein lipase ซึ่งมี Apo-CII เป็นตัวกระตุ้น ย่อยสลาย VLDL ได้เป็น VLDL remnants หรือ IDL หลังจากนั้น IDL จะเข้าสู่กระแสเลือด ส่วนหนึ่งของ IDL จะนำเข้าไปในเซลล์ตับ ส่วน IDL ที่เหลืออยู่ในกระแสเลือดจะปล่อยไตรกลีเซอไรด์ออกไป เหลือเพียง cholesterol ester ได้เป็น LDL ในที่สุด

3. Reverse cholesterol transport

HDL เป็นไลโปโปรตีนที่มีการสังเคราะห์ภายในตับและลำไส้ มีโปรตีนที่สำคัญคือ Apo-A HDL เป็นตัวขนส่งที่สำคัญในการนำ cholesterol ส่วนเกินและฟอสโฟไลปิดจากการสลายไขมันของ chylomicron และ VLDL เข้าสู่ตับ ซึ่งจะช่วยให้ cholesterol เหล่านี้ถูกใช้ในการสร้าง steroid และ cell membrane หรือ เก็บสะสมใน tissue



รูปที่ 3 การเมแทบอลิซึมไลโปโปรตีน[33]

2. ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ หมายถึง ภาวะที่ร่างกายมีระดับไขมันในเลือดต่างไปจากเกณฑ์ที่เหมาะสม[34] ได้แก่

1. ระดับคอเลสเตอรอลรวมในเลือดสูง หรือระดับ LDL-C ในเลือดสูง
2. ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง หรือระดับ VLDL-C ในเลือดสูง
3. ระดับ HDL-C ต่ำ

การแบ่งชนิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ในทางปฏิบัตินิยมใช้การแบ่งชนิดภาวะไขมันในเลือดตามชนิดของระดับไขมันที่สูงขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ชนิดของภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ[32,35]

Lipid Phenotype	Plasma lipid Level (mg/dL)	Lipoproteins elevate
Isolated hypercholesterolemia		
Familial hypercholesterolemia	Heterozygotes: TC 275 - 500	LDL
	Homozygotes: TC > 500	LDL
Familial defective apo B100	Heterozygotes: TC 275 - 500	LDL
Polygenic hypercholesterolemia	TC 250 - 350	LDL
Isolated hypertriglyceridemia		
Familial hypertriglyceridemia	TG 250 - 750	VLDL
Familial lipoproteinlipase deficiency	TG > 750	Chylomicrons
Familial apo CII deficiency	TG > 750	Chylomicrons
Hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia		
Combined hyperlipidemia	TG 250 – 750, TC 250 – 500	VLDL, LDL
Dysbetalipoproteinemia	TG 250 – 500, TC 250 - 500	VLDL, IDL

TC = total cholesterol; TG = triglyceride; VLDL = very low density lipoprotein; IDL = intermediate density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein

สาเหตุของการเกิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ[32,35]

1. สาเหตุทางพันธุกรรมหรือไม่ทราบสาเหตุ
2. Secondary causes ได้แก่ ความผิดปกติของเมตาบอลิซึม ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคต่างๆ เช่น Hypothyroidism, Nephrotic syndrome หรือโรคเบาหวาน เป็นต้น นอกจากนี้ยาบางชนิดเช่น ยาขับปัสสาวะ ฮอร์โมน ฯลฯ ก็เป็นสาเหตุที่ทำให้ระดับไขมันในเลือดเปลี่ยนแปลงเช่นกันดังตารางที่ 3

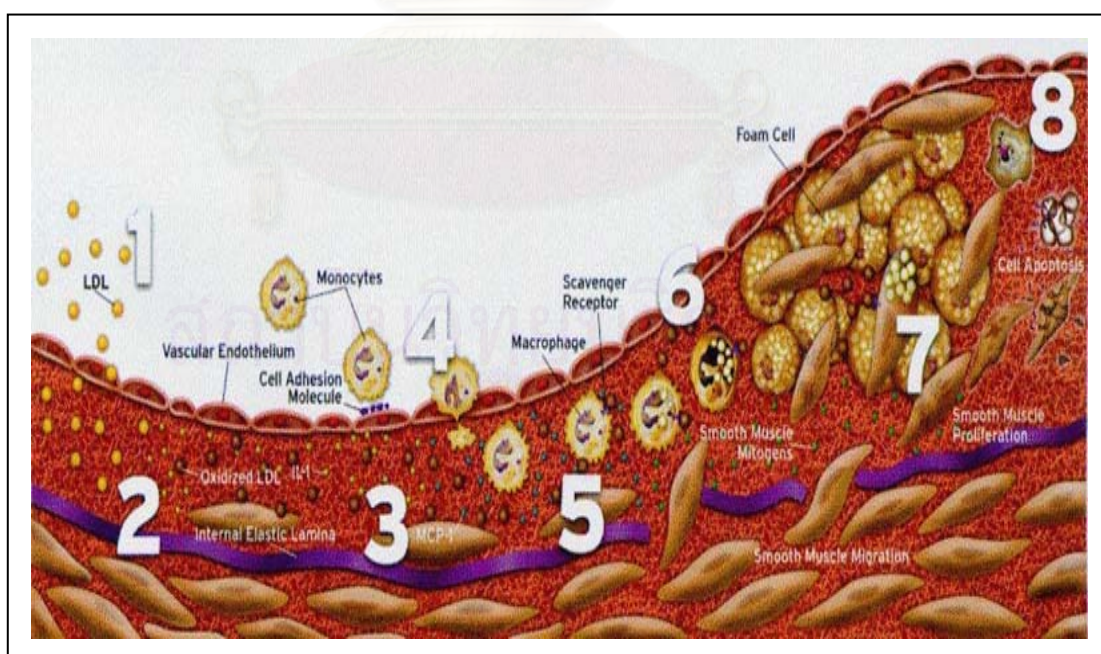
ตารางที่ 3 สาเหตุอันดับรองของการเกิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ[7,32]

Hypercholesterolemia		
Disease: Hypothyroidism	Drugs: cyclosporin	TC: ↑ 15-20%
Obstructive liver disease	thiazide	TC: ↑ 5-7%
Nephrotic syndrome	progestogens	NR
Anorexia nervosa		
Hypertriglyceridemia		
Disease: Obesity	Drugs: estrogens	TG: ↑ 10-45%
Diabetes mellitus	isotretinoin	TG: ↑ 50-60%
Chronic renal failure	beta-blockers	TG: ↑ 20-50%
Alcohol	glucocorticoids	TG: ↑ 15-20%
Stress	thiazide,	TG: ↑ 30-50%
Sepsis	protease inhibitors	NR
Low HDL		
Disease: Malnutrition	Drugs: beta-blockers	HDL: 10-15%
Obesity	anabolic steroids	NR
Cigarette smoking		

TC = total cholesterol; TG = triglyceride; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; NR = not reported

การเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง[7]

กระบวนการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง แสดงในรูปที่ 4 เกิดจากผนังหลอดเลือดแดงถูกกระตุ้นให้มีการเปลี่ยนแปลงจากปัจจัยหลายอย่าง เช่นมีภาวะความดันเลือดสูง ไขมันในเลือดสูง ความเครียด การสูบบุหรี่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากภาวะไขมันในเลือดสูง ระดับ LDL-C ที่สูงขึ้น มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง เมื่อมีการสะสมของ LDL-C ที่บริเวณผนังหลอดเลือดแดง ทำให้เกิดการกระบวนการทำงานของผนังหลอดเลือดเพื่อกำจัดสิ่งแปลกปลอม ออก LDL-C ที่ผนังหลอดเลือดจะถูกออกซิไดซ์ หลังจากนั้นเซลล์เม็ดเลือดขาว T-lymphocyte และ monocyte จะมากิน LDL-C ที่ถูกออกซิไดซ์แล้ว และเปลี่ยนเป็นแมคโครฟาจ (macrophage) หรือ foam cell โดย foam cell เมื่อมีจำนวนมากก็จะเกิดเป็น fatty streak ขึ้น และจะกระตุ้นให้มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของกล้ามเนื้อเรียบ (smooth muscle cell) fibroblast และ collagen รวมทั้งมีการรวมตัวของเกร็ดเลือดเกิดเป็น plaque เมื่อมีการหนาตัวของ plaque เพิ่มมากขึ้น จะทำให้เกิดการตีบตันของหลอดเลือด การที่มีการสลายของ collagen, elastin และ smooth muscle cell ทำให้ความแข็งแรงของ plaque ลดลง และเป็นสาเหตุของการเกิดการแตกของ plaque ในที่สุดและขัดขวางการไหลเวียนของเลือดในหลอดเลือด coronary



รูปที่ 4 ขั้นตอนการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง[32,35]

3. แนวทางและเป้าหมายในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

NCEP-ATP III ได้กำหนดแนวทางในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ในขั้นแรก ทำการตรวจวัดระดับไขมันของผู้ป่วย โดยให้ผู้ป่วยงดดื่มแอลกอฮอล์และรับประทานอาหารก่อนตรวจอย่างน้อย 12 ชั่วโมง ระดับไขมันที่ตรวจ ได้แก่ ระดับคอเลสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ HDL-C และ LDL-C ว่าอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมหรือไม่ ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 การจัดระดับไขมันเป็นระดับต่างๆ ตามแนวทางของ NCEP-ATP III[8,9]

Serum Lipid Concentration (mg/dL)	Classification
LDL cholesterol (LDL-C)	
<100	Optimal
100-129	Near or above optimal
130-159	Borderline high
160-189	High
> 190	Very high
Total cholesterol	
<200	Desirable
200-239	Borderline high
> 240	High
HDL cholesterol (HDL-C)	
<40	Low
>60	High
Triglycerides	
<150	Normal
150-199	Borderline high
200-499	High
> 500	Very high

หลังจากนั้นประเมินว่าผู้ป่วยมีภาวะโรคหัวใจหรือโรคอื่นที่เทียบเท่ากับโรคหัวใจ เช่น โรคเบาหวาน หรือไม่ รวมทั้งประเมินปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยแต่ละราย ดังตารางที่ 5 ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคหัวใจหรือโรคที่มีความเสี่ยงเท่ากับโรคหัวใจ สามารถประเมินโอกาสการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี โดยใช้ Framingham risk scores และจัดแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและกำหนดระดับ LDL-C ที่เหมาะสม ดังตารางที่ 6 เพื่อใช้เป็นแนวทางในการรักษาต่อไป

ตารางที่ 5 ปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตามเกณฑ์ของ NCEP-ATP III [9]

ปัจจัยเสี่ยงเชิงบวก (Positive Risk Factors)
● อายุ (เพศชาย ≥ 45 ปี เพศหญิง ≥ 55 ปี)
● มีความดันเลือดสูง (BP $\geq 140/90$ มิลลิเมตรปรอท) หรือรับประทานยาลดความดันเลือดสูง
● ปัจจุบันสูบบุหรี่
● ประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดและเสียชีวิตด้วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายในผู้ชายที่เป็นญาติสายตรงก่อนอายุ 55 ปี หรือในผู้หญิงที่เป็นญาติสายตรงก่อนอายุ 65 ปี
● มีระดับ HDL-C น้อยกว่า 40 มก./ดล.
ปัจจัยเสี่ยงเชิงลบ (Negative Risk Factors)
● มีระดับ HDL-C มากกว่า 60 มก./ดล.

จากการประเมินสามารถจัดแบ่งผู้ป่วยตามความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และกำหนดระดับ LDL-C ที่เป้าหมาย สามารถแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้[8,9,37]

1. **กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง** ได้แก่ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจหรือโรคที่มีความเสี่ยงเทียบเท่ากับโรคหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่
 - ▣ โรคเบาหวาน
 - ▣ โรคหลอดเลือดแดงที่ท้องโป่ง (Abdominal aortic aneurysm)
 - ▣ โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (Peripheral arterial disease)
 - ▣ Symptomatic carotid artery disease
 - ▣ ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตั้งแต่สองปัจจัยขึ้นไปและมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปีมากกว่าร้อยละ 20 โดยประเมินจาก Framingham risk scores

ผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องควบคุมระดับไขมันอย่างเข้มงวด ระดับ LDL-C เป้าหมาย คือ ต่ำกว่า 100 มก./ดล. อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมาก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงสำคัญหลายข้อและไม่สามารถควบคุมปัจจัยเสี่ยงได้ หรือผู้ป่วยที่มีภาวะ metabolic syndromes รวมทั้งผู้ป่วยที่มีอาการโรคหลอดเลือดหัวใจชนิดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) NCEP-ATP III ได้กำหนดระดับ LDL-C เป้าหมาย คือ ต่ำกว่า 70 มก./ดล.[8,37]

สำหรับผู้ที่เป็โรคเบาหวาน พบว่ามีความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน 2-4 เท่า เนื่องจากอัตราการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งพบได้มากกว่าในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน NCEP-ATP III ได้กำหนดว่าการลดระดับ LDL-C เป็นเป้าหมายแรกของการรักษาในผู้ป่วยโรคเบาหวาน [38]

2. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลาง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตั้งแต่ 2 ปัจจัยขึ้นไป และมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี น้อยกว่าร้อยละ 20 โดยประเมินจาก Framingham risk scores ระดับ LDL-C เป้าหมายของผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ ต่ำกว่า 130 มก./ดล. อย่างไรก็ตาม สำหรับผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี ร้อยละ 10-20 NCEP-ATP III แนะนำว่าควรลดระดับ LDL-C ให้ได้ต่ำกว่า 100 มก./ดล.[8,37]
3. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ 0-1 ปัจจัย และมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี น้อยกว่าร้อยละ 10 โดยประเมินจาก Framingham risk scores ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีระดับ LDL-C เป้าหมาย คือ ต่ำกว่า 160 มก./ดล.

จะเห็นได้ว่าจากการจัดแบ่งผู้ป่วยตามความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ผู้ป่วยที่มีภาวะ metabolic syndromes จัดอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ซึ่งจำเป็นต้องควบคุมระดับ LDL-C อย่างเข้มงวดเช่นกัน[8,37]

ตารางที่ 6 แสดงระดับ LDL-C เป้าหมาย ระดับ LDL-C ที่เริ่มรักษาด้วยการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต และระดับ LDL-C ที่เริ่มพิจารณาใช้ยาในการรักษา[8,9,39]

Risk Category	LDL-C Goal (mg/dL)	Initiate TLC (mg/dL)	Consider Drug Therapy (mg/dL)
<i>High risk:</i> CHD or CHD risk equivalents* (10-year risk > 20%)	< 100 (< 70 : optional)	≥ 100	≥ 100
<i>Moderately high risk:</i> 2+ Risk Factors (10-year risk 10-20%)	< 130 (<100 : optional)	≥ 130	≥ 130 (100-129: optional)
<i>Moderately risk:</i> 2+ Risk Factors (10-year risk < 10%)	< 130	≥ 130	≥ 160
<i>Low risk:</i> 0 –1 Risk Factor	< 160	≥ 160	≥ 190 (160-189: optional)

CHD = coronary heart disease; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TLC = therapeutic lifestyle changes

*CHD risk equivalents = peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, symptomatic carotid artery disease, diabetes and 10-year risk > 20%

ภาวะ metabolic syndrome

ภาวะ metabolic syndrome หรือ syndrome X เป็นภาวะที่เพิ่มความเสี่ยงการเกิดโรคเบาหวาน ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตามมา พบว่าประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกาประมาณ 47 ล้านคนมีภาวะ metabolic syndrome[40] โดยภาวะนี้เป็นกลุ่มอาการที่ประกอบด้วย ภาวะอ้วนลงพุง คือ มีรอบเอวมากกว่าหรือเท่ากับ 36 นิ้วในผู้ชาย และ 32 นิ้วในผู้หญิง มีความผิดปกติของระดับไขมันคือ ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ระดับ HDL-C ต่ำ ความดันเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 130/85 มม./ดล. ภาวะดื้ออินซูลินโดยระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มม./ดล. รวมทั้งการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ การอักเสบ และการสลายของไฟบรินผิดปกติ การวินิจฉัยภาวะ metabolic syndrome ตามเกณฑ์ของ International Diabetes Federation[41] ต้องมีอาการ 3 ใน 5 อย่าง ดังในตารางที่ 7

สาเหตุของการเกิดภาวะ metabolic syndrome เนื่องจากพันธุกรรมที่ทำให้เกิดความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของน้ำตาล ร่วมกับลักษณะการดำรงชีวิตที่ทำให้อ้วนและขาดการออกกำลังกาย ภาวะ metabolic syndrome ควรได้รับการรักษาที่ถูกต้อง เนื่องจากเป็นภาวะที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ NCEP-ATP III จัดว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ metabolic syndrome เป็นกลุ่มเป้าหมายของการรักษาที่สำคัญรองจากผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C ในเลือดสูง การรักษาภาวะ metabolic syndrome ทำได้โดยการลดน้ำหนัก รับประทานอาหารให้เหมาะสม และเพิ่มการออกกำลังกาย ซึ่งต้องทำอย่างสม่ำเสมอ

ตารางที่ 7 เกณฑ์การจำแนกภาวะ metabolic syndrome[41]

ปัจจัยเสี่ยง	ระดับ
Abdominal Obesity	Waist Circumference [†]
- Men	≥ 90 cm (36 in)
- Women	≥ 80 cm (32 in)
Triglyceride	≥ 150 mg/dL
HDL cholesterol	
- Men	< 40 mg/dL
- Women	< 50 mg/dL
Blood pressure	≥130/ ≥ 85 mmHg
Fasting glucose	≥ 100 mg/dL

HDL = high-density-lipoprotein.

[†] Waist circumference should be measured at the level of the iliac crest.

การรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

NCEP-ATP III กำหนดให้ใช้ระดับ LDL-C เป็นเป้าหมายหลักในการรักษา และได้แนะนำขั้นตอนการรักษาสำคัญไว้ 2 ขั้นตอนดังนี้

1. ลดระดับ LDL-C ให้ได้ตามเป้าหมาย
2. จัดการกับปัจจัยเสี่ยงของไขมันชนิดอื่นๆ คือ ไตรกลีเซอไรด์ HDL-C และภาวะ metabolic syndrome

การรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ สามารถทำได้โดยการใช้น้ำมันในเลือด ซึ่งในปัจจุบันมียาหลายชนิดให้เลือกใช้ โดยแต่ละชนิดก็มีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงแตกต่างกัน อีกวิธีก็คือ การรักษาโดยไม่ใช้ยา[9] ได้แก่ การให้ผู้ป่วยปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการดำเนินชีวิต ซึ่งเป็นวิธีที่ควรนำมาใช้เป็นลำดับแรกในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง

การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการดำเนินชีวิต[42-44]

1. การควบคุมอาหาร

การควบคุมอาหารเป็นเป้าหมายแรกในการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตเพื่อลดระดับ LDL-C โดย

- ▣ รับประทานอาหารไขมันทั้งหมดไม่ควรเกินร้อยละ 25-35 ของแคลอรีรวมต่อวัน หลีกเลี่ยงอาหารที่มีคอเลสเตอรอลสูง ซึ่งมีมากในอาหารจำพวก ไข่แดง เนื้อสัตว์ เครื่องในสัตว์ หอยนางรม ปลาหมึก กุ้ง
- ▣ ลดการรับประทานอาหารที่มีไขมันอิ่มตัวให้เหลือน้อยกว่าร้อยละ 7 ของแคลอรีรวมและมีคอเลสเตอรอลน้อยกว่าวันละ 200 มิลลิกรัม พบว่าทุกร้อยละ 1 ของไขมันอิ่มตัวที่ลดลงสามารถลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 2 อาหารที่มีไขมันอิ่มตัวสูง เช่น กะทิ ไขมันจากสัตว์หนังสัตว์ เนื้อสัตว์ติดมัน นม น้ำมันมะพร้าว น้ำมันปาล์ม เนย เนยแข็งบางชนิด
- ▣ รับประทาน stanols/sterols จากพืชวันละ 2 กรัม สามารถลดระดับ LDL-C ได้ถึงร้อยละ 6-15 และรับประทานเส้นใยอาหารที่ละลายน้ำได้วันละ 10-25 กรัม

2. การควบคุมน้ำหนัก

ผู้ที่มีน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วนจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง โรคหลอดเลือดหัวใจและภาวะ metabolic syndrome การควบคุมน้ำหนักมีเป้าหมายเพื่อป้องกันไม่ให้ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นและลดน้ำหนักในส่วนที่เกิน โดยมีเป้าหมายที่ลดน้ำหนักร้อยละ 10 ในเวลา 6 เดือน[42] ซึ่งการควบคุมน้ำหนักให้ได้ผลนั้นจำเป็นต้องอาศัย การควบคุมอาหาร เปลี่ยนแปลงพฤติกรรม และออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ

3. การออกกำลังกาย

ผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงควรออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ เพราะการออกกำลังกายจะช่วยเพิ่มระดับ HDL-C และทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดลดลง ลดความเสี่ยงของการเกิด

ภาวะ metabolic syndrome รวมทั้งช่วยให้การทำงานของเยื่อบุผนังหลอดเลือดดีขึ้นด้วย จึงลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้ ควรเลือกวิธีการออกกำลังกายให้เหมาะสมตามอายุและสภาพของร่างกายของแต่ละบุคคล ชนิดของกีฬาที่ออกกำลังกาย ควรเป็นกีฬาที่ใช้การทำงานของกล้ามเนื้อมัดใหญ่ เช่น การเดินหรือวิ่ง ปั่นจักรยาน ว่ายน้ำ แบดมินตัน หรือจัดสวน เป็นต้น โดยช่วงแรกควรออกกำลังกายสม่ำเสมออย่างน้อย 10-20 นาทีและเพิ่มเวลาเป็น 30-60 นาที สัปดาห์ละ 3-5 ครั้ง สำหรับผู้ที่ไม่สามารถออกกำลังกายได้ตามเวลาในครั้งเดียว อาจแบ่งเวลาเป็นครั้งละ 10 นาที จำนวน 3 ครั้ง

การรักษาด้วยยาลดไขมันในเลือด(Drug Therapy)

สำหรับการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดนั้น ปัจจุบันมียาที่ใช้กันทั่วไปอยู่ 4 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ กลุ่ม (1) hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA) inhibitors หรือ สแตติน มีประสิทธิภาพสูงในการลดระดับคอเลสเตอรอล โดยการยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ที่ตับ ทำให้ระดับ LDL ในเลือดลดลง ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ อาการปวดกล้ามเนื้อ และระดับเอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้น (2) fibric acid derivatives หรือ fibrates เพิ่มการทำงานของ lipoprotein lipase ช่วยลดการสร้าง VLDL จากตับ สามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ดี พบผลข้างเคียงน้อย (3) bile acid sequestrants หรือ resins ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับของน้ำดี ทำให้ระดับ LDL-C ในเลือดลดลง พบผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารได้บ่อย เช่น ท้องผูก ปวดท้อง (4) nicotinic acid หรือ niacin ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งไลโปโปรตีนที่ตับ ช่วยลดระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด แต่มีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ flushing และเพิ่มระดับกรดยูริกในเลือด นอกจากนี้ยาลดไขมันในเลือดทั้ง 4 กลุ่มดังกล่าว ปัจจุบันมียาในกลุ่มใหม่ที่เพิ่งเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทย คือยา ezetimibe^[45] ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม selective cholesterol absorption inhibitors ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการขนส่งคอเลสเตอรอล บริเวณ brush border ของเซลล์ลำไส้เล็ก ทำให้ตับมีการสร้าง LDL receptor เพิ่มขึ้น ระดับ LDL-C จึงลดลง ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาลดระดับไขมันในเลือดแต่ละชนิดแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาลดระดับไขมันในเลือดแต่ละชนิด[9,32,45]

ชนิดของยา	กลไกการออกฤทธิ์	การเปลี่ยนแปลงระดับไขมัน(%)			ผลข้างเคียงจากยา
		↓ LDL-C	↑ HDL-C	↓ TG	
Statins	↓ Cholesterol synthesis, ↑ LDL receptors	18-55	5-15	7-30	myopathy, increased liver enzyme
Fibric acid derivative (Fibrates)	↑ LPL and triglyceride hydrolysis ↓ VLDL synthesis, ↑ LDL catabolism	5-20	10-20	20-50	dyspepsia, gallstones, nausea, hepatic dysfunction, myopathy
Bile acid Sequestrants	Interruption of the enterohepatic recycling of bile acids; ↑ Synthesis of bile acids from cholesterol ↑ LDL receptors	15-30	3-5	no change	gastrointestinal distress, constipation, abdominal pain nausea, decreased absorption of other drug
Nicotinic acid	↓ Synthesis of VLDL and LDL	5-25	15-35	20-50	flushing, itching, headache, hyperuricemia, impair glucose tolerance Upper GI distress
Selective cholesterol absorption inhibitor	↓ Cholesterol transport, ↑ LDL receptors	18-22	0-2	0-5	diarrhea, headache, chest-pain

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TG = triglyceride

ปัจจุบันยาในกลุ่มสแตตินมีการใช้เพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมาก เนื่องจากมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่ายามีประสิทธิผลดีในการลดระดับ LDL-C รวมทั้งยังมีผลข้างเคียงต่ำ ยากลุ่มสแตตินที่มีจำหน่ายในประเทศไทยขณะนี้ มี 5 ชนิด ได้แก่ ซิมวาสแตติน พรอวาสแตติน ฟลูวาสแตติน อะทอวาสแตติน และโรซูวาสทาทิน ซึ่งเป็นยาชนิดใหม่ที่เพิ่งจำหน่ายในประเทศไทย ยากลุ่มสแตตินออกฤทธิ์โดยการยับยั้งแบบแข่งขันกับเอนไซม์ 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase ที่ตับ ทำให้ไม่เกิดการเปลี่ยน HMG-CoA ไปเป็น mevalonate ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของกระบวนการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลที่ตับ เมื่อการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลลดลง เซลล์ตับจะปรับตัวโดยเพิ่มปริมาณ LDL receptor ที่ผิวเซลล์ เพื่อรับ LDL จากกระแสเลือดมาย่อยสลายเป็นคอเลสเตอรอล จึงทำให้ระดับ LDL ในเลือดลดลง การที่เซลล์ตับมีคอเลสเตอรอลไม่เพียงพอ ทำให้การสร้างและปลดปล่อย VLDL จากตับน้อยลง ระดับไตรกลีเซอไรด์จึงลดลงด้วย และยังช่วยเพิ่มระดับ HDL-C ขึ้นอีกเล็กน้อย[46]

ยากลุ่มสแตตินนอกจากใช้ในการลดไขมันได้อย่างมีประสิทธิภาพแล้ว มีการศึกษาที่พบว่ายามีฤทธิ์อื่นๆ อีก ได้แก่ มีฤทธิ์ลดการอักเสบที่ผนังหลอดเลือด (anti-inflammation) และมีคุณสมบัติเป็น plaque stabilizer ร่วมด้วย[47,48] โดยมีการศึกษาวัดระดับของ C-reactive protein (CRP) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้การอักเสบของหลอดเลือดเมื่อได้รับยากลุ่มสแตติน พบว่ายากลุ่มสแตตินสามารถลดระดับ CRP ได้ โดยไม่สัมพันธ์กับระดับ LDL-C ว่าจะลดลงหรือไม่ [4-5,14-15]

อาการอันไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้จากการใช้ยาในกลุ่มสแตติน ได้แก่ การมีระดับเอนไซม์ตับ aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) สูงขึ้น หรือมีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (myalgia) โดยอาจมีหรือไม่มีระดับ creatine kinase (CK) เพิ่มขึ้น แต่พบอุบัติการณ์การเกิดค่อนข้างต่ำ[49,50] คุณสมบัติของยากลุ่มสแตตินแต่ละชนิดแสดงในตารางที่ 9[46,51]

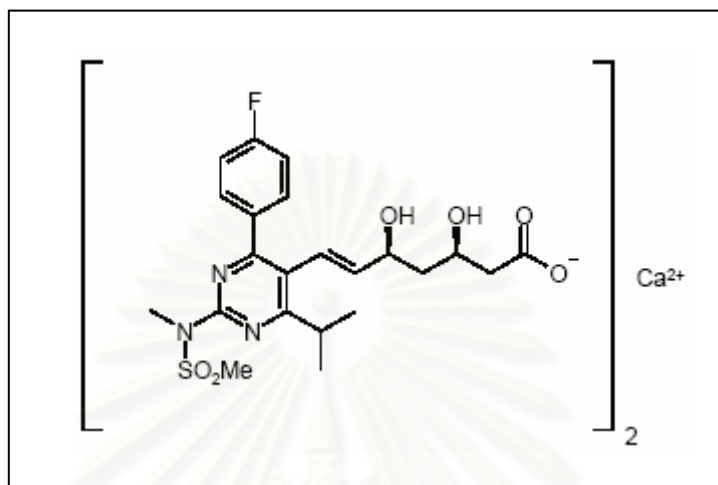
ตารางที่ 9 คุณสมบัติของยากลุ่มสแตตินแต่ละชนิด[46,51]

Drug	Atorvastatin (Lipitor ^R)	Fluvastatin (Lescol ^R)	Lovastatin (Mevacor ^R)	Pravastatin (Pravachol ^R)	Rosuvastatin (Crestor ^R)	Simvastatin (Zocor ^R)
Potency :	10 mg : 38%	20 mg : 17%	20 mg : 29%	10 mg : 19%	5 mg : 43%	10 mg : 28%
Average decrease in LDL-C	20 mg : 46%	40 mg : 23%	40 mg : 31%	20 mg : 24%	10 mg : 50%	20 mg : 35%
	40 mg : 51%	80 mg : 33%	80 mg : 40-48%	40 mg : 34%	20 mg : 53%	40 mg : 40%
	80 mg : 54%			80 mg : 40%	40 mg : 62%	80 mg : 48%
Dosage form Tablet (mg)	10, 20, 40, 80	20, 40, 80	10, 20, 40	10, 20, 40, 80	5, 10, 20, 40	5, 10, 20, 40, 80
Bioavailability(%)	14	24	<5	17	20	<5
Half-life (hr.)	13-30	0.5-3.0	2-4	2-3	19	1-3
Metabolism	CYP 3A4	CYP 2C9	CYP 3A4	Sulfation	CYP 2C9, 2C19	CYP 3A4
Lipophilicity	Lipophilic	Hydrophilic	Lipophilic	Hydrophilic	Hydrophilic	Lipophilic
Administration time	Anytime of the day	In the evening	With the evening meal	Anytime of the day	Anytime of the day	In the evening
Food Interactions	Take without regard to meals	Take without regard to meals	Take with dinner	Take without regard to meals	Take without regard to meals	Take without regard to meals

ตารางที่ 9 คุณสมบัติของยากลุ่มสแตตินแต่ละชนิด[46,51]

Drug	Atorvastatin (Lipitor ^R)	Fluvastatin (Lescol ^R)	Lovastatin (Mevacor ^R)	Pravastatin (Pravachol ^R)	Rosuvastatin (Crestor ^R)	Simvastatin (Zocor ^R)
Renal Function	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา	ใช้ยาขนาดต่ำในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องขั้นรุนแรง (CrCl<30mL/min)	ใช้ยาขนาดต่ำในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง ลดขนาดยาเริ่มต้น 10 มก.วันละครั้ง	ใช้ยาขนาดต่ำในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องขั้นรุนแรง (CrCl<30mL/min)	ใช้ยาขนาดต่ำในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องขั้นรุนแรง ลดขนาดยาเริ่มต้น 5 มก.วันละครั้ง
Liver Function Monitoring	ตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มใช้ยาแล้วตรวจซ้ำหลังเริ่มใช้ยาหรือเมื่อเพิ่มขนาดยาครบ 12 สัปดาห์ หลังจากนั้นตรวจซ้ำทุก 6 เดือน	ตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มใช้ยาแล้วตรวจซ้ำหลังเริ่มใช้ยาหรือเมื่อเพิ่มขนาดยาครบ 12 สัปดาห์	ตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มใช้ยาแล้วตรวจซ้ำหลังเริ่มใช้ยาหรือเมื่อเพิ่มขนาดยาครบ 6 และ 12 สัปดาห์ หลังจากนั้นตรวจซ้ำทุก 6 เดือน	ตรวจการทำงานของตับก่อนและหลังปรับขนาดยาหรือเมื่อมีอาการทางคลินิก	ตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มใช้ยาแล้วตรวจซ้ำหลังเริ่มใช้ยาหรือเมื่อเพิ่มขนาดยาครบ 12 สัปดาห์ หลังจากนั้นตรวจซ้ำทุก 6 เดือน	ตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มใช้ยา ผู้ป่วยที่เพิ่มขนาดยาเป็น 80 มก. ควรตรวจก่อนและหลังได้รับยาครบ 3 เดือน และตรวจซ้ำทุก 6 เดือน ภายใน 1 ปีหลังปรับขนาด

4. ข้อมูลของยาโรซิวาสทาตินและการศึกษาทางคลินิก



รูปที่ 5 โครงสร้างของยาโรซิวาสทาติน[17]

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์[17,52,53]

โรซิวาสทาติน จัดอยู่ในกลุ่มยา HMG-CoA reductase inhibitors มีคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์เช่นเดียวกับยาอื่นในกลุ่ม ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งแบบแข่งขันแบบจำเพาะกับเอนไซม์ HMG-CoA reductase ที่ตับ ซึ่งเป็นเอนไซม์ตัวที่กำหนดอัตราการเปลี่ยน HMG-CoA ไปเป็น mevalonate อันเป็นสารตั้งต้นของกระบวนการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลที่ตับ เนื่องจากยามีคุณสมบัติเป็น hydrophilic ทำให้มีการกระจายตัวผ่านเข้าเซลล์และออกฤทธิ์ได้ดีโดยเฉพาะกับเซลล์ตับ ยามีผลในการลดระดับไขมันโดยผ่าน 2 กลไกคือ เพิ่มจำนวน LDL receptors ของตับที่บริเวณผิวเซลล์ ทำให้เพิ่มกระบวนการ catabolism และเพิ่มการดูดซึม ของ LDL มากขึ้น นอกจากนี้ยายังยับยั้งการสังเคราะห์ VLDL ที่ตับทำให้จำนวนอนุภาคของ VLDL และ LDL ลดลง

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์[17,52,53]

ยาโรซิวาสทาตินถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร ระดับยาในเลือดจะขึ้นถึงระดับสูงสุดในเวลาประมาณ 3-5 ชั่วโมงหลังรับประทานยา การรับประทานยาพร้อมอาหารจะลดอัตราเร็วในการดูดซึมยาแต่ไม่มีผลต่อปริมาณการดูดซึมยา สามารถรับประทานยาช่วงเวลาใดก็ได้ เนื่องจากการรับประทานยาในช่วงเช้าหรือเย็นไม่มีผลต่อระดับยาในเลือดหรือประสิทธิผลของยา[54] ยาถูกเม

ทาบอลไทโดย cytochrome P450 ประมาณร้อยละ 10 ส่วนที่เหลือถูกขับออกในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง เอนไซม์หลักในการเปลี่ยนแปลงยาโรซิวาสทาตินคือ CYP2C9 สำหรับ CYP3A4 พบว่ามีส่วนในการเมทาบอลไทยาเพียงเล็กน้อย ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์อื่นๆ แสดงในตารางที่ 10

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ[53]

- ▣ **เชื้อชาติ** การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากร ไม่พบความแตกต่างดังกล่าวระหว่างชาว Caucasian, Hispanic, Black หรือ Afro-Caribbean อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เมื่อใช้ยาโรซิวาสทาตินในผู้ป่วยชาวเอเชีย พบว่าค่า AUC (area under the plasma concentration-time curve) และ C_{max} (peak plasma concentration) ในผู้ป่วยชาวเอเชียเพิ่มสูงกว่าชาว Caucasian ประมาณ 2 เท่า[55]
- ▣ **เพศและอายุ** ทั้งเพศและอายุไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาโรซิวาสทาติน
- ▣ **ผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง** ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง ($CrCl < 30$ mL/min) พบว่าระดับความเข้มข้นของยาโรซิวาสทาตินในพลาสมาเพิ่มขึ้นเป็น 3 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่การทำงานของไตปกติ สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับไม่รุนแรงถึงปานกลาง ($CrCl > 30$ mL/min) พบว่าไม่มีผลต่อระดับยาในพลาสมา ในผู้ป่วยที่ต้องทำ haemodialysis ความเข้มข้นของยาโรซิวาสทาตินในพลาสมาเมื่อระดับยาคงที่จะเพิ่มสูงขึ้นประมาณร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่การทำงานของไตปกติ
- ▣ **ผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่อง** ในผู้ป่วย Child-Pugh A disease ค่า AUC และ C_{max} ของยาโรซิวาสทาติน เพิ่มขึ้นร้อยละ 5 และ 60 เท่าตามลำดับ

สถาบันนวัตยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 10 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาโรซิวาสทาทิน[52,53]

Parameter	ข้อมูล
Bioavailability	20%
Elimination half-life	19 hr.
T _{max}	3-5 hr.
C _{max}	37.0 µg/L
AUC	256 µg/L*hr
Vd	134 L
Protein binding	88%
Metabolic enzyme	CYP 2C9, 2C19
Excretion :	
■ Renal	90%
■ Feces	10%

T_{max} = time to peak plasma concentration; C_{max} = peak plasma concentration; AUC = area under the plasma concentration-time curve; Vd = volume of distribution

ข้อบ่งใช้ของโรซิวาสทาทิน[53]

1. ใช้ในการรักษาผู้ป่วย primary hypercholesterolemia (heterozygous familial and non familial) และ mixed dyslipidemia (Fredrickson Type IIa & IIb) ร่วมกับการควบคุมอาหาร
2. ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น (Fredrickson Type IV) ร่วมกับการควบคุมอาหาร
3. ใช้ในการรักษาผู้ป่วย homozygous familial hypercholesterolemia โดยให้ร่วมกับการควบคุมอาหารและการรักษาอื่นๆ ที่มีเป้าหมายเพื่อลดระดับไขมัน (เช่น LDL apheresis)

ขนาดและวิธีการบริหารยา

ในการรักษาผู้ป่วย hypercholesterolemia (heterozygous familial and non familial) และ mixed dyslipidemia (Fredrickson Type IIa & IIb) ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้คือ 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง หากจำเป็นต้องปรับขนาดยา ควรตรวจระดับไขมันในเลือดและปรับขนาดยาหลังเริ่มให้การรักษาน้อย 2-4 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C > 190 มก./ดล. และเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด อาจพิจารณาเริ่มต้นให้ยาในขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง การเพิ่มขนาดยาเป็น 40 มิลลิกรัม ควรใช้ในกรณี que ผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดได้ตามเป้าหมายเมื่อใช้ยาในขนาด 20 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วย homozygous familial hypercholesterolemia ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้คือ 20 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง และขนาดยาสูงสุดคือ 40 มิลลิกรัมต่อวัน

ขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

- ▣ ขนาดยาในผู้ป่วยชาวเอเชีย[55]
ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยชาวเอเชีย คือ 5 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง
- ▣ ขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine
กรณีที่ผู้ป่วยต้องรับประทานยาโรซิวาสทาทินร่วมกับ cyclosporine ควรใช้ขนาดยาไม่เกิน 5 มิลลิกรัมต่อวัน
- ▣ ขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับยา gemfibrozil
ผู้ป่วยที่ได้รับยา gemfibrozil ร่วมระหว่างการใช้ยาโรซิวาสทาทิน ควรได้รับขนาดโรซิวาสทาทินไม่เกิน 10 มิลลิกรัมต่อวัน
- ▣ ขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง
ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง ($CrCl < 30$ mL/min) ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้คือ 5 มิลลิกรัมต่อวัน และไม่ควรรู้ใช้เกิน 10 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับไม่รุนแรงถึงปานกลาง ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา

อันตรกิริยาระหว่างยา

เนื่องจากเอนไซม์หลักในการเปลี่ยนแปลงยาโรซิวาสทาทินคือ CYP2C9 สำหรับ CYP3A4 พบว่ามีส่วนในการเมแทบอลิซึมเพียงเล็กน้อย ดังนั้นยาโรซิวาสทาทินจึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยา

ระหว่างยากับยาชนิดอื่นๆ ที่เมทาบอลไลต์โดยผ่าน CYP3A4 น้อย ข้อมูลยาที่เกิดอันตรกิริยาเมื่อให้ร่วมกับยาโรซิวาสทาตินแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 อันตรกิริยาระหว่างยาโรซิวาสทาตินกับยาอื่นๆ[52,53]

ยาที่ใช้ร่วม	ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยาโรซิวาสทาติน
Cyclosporine	ค่า C_{max} และ AUC ของยาโรซิวาสทาติน เพิ่มขึ้น 11 และ 7 เท่าตามลำดับ
Warfarin	ค่า International Normalised Ratio (INR) สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ควรมีการตรวจระดับ INR และปรับขนาดยา warfarin เมื่อจำเป็นต้องใช้ยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน
Gemfibrozil	ค่า C_{max} และ AUC ของยาโรซิวาสทาติน เพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่า
Erythromycin	ค่า AUC และ C_{max} ของยาโรซิวาสทาติน ลดลงร้อยละ 20 และ 30 เท่าตามลำดับ
Oral contraceptives	ความเข้มข้นของระดับยา ethinyl estradiol และ norgestrel เพิ่มขึ้นร้อยละ 26 และ 34 ตามลำดับ
Antacids	เมื่อให้ร่วมกับยาลดกรดซึ่งมี aluminium hydroxide และ magnesium hydroxide เป็นส่วนประกอบ ทำให้ความเข้มข้นของระดับยาโรซิวาสทาตินในพลาสมาลดลงประมาณร้อยละ 54
Itraconazole	ค่า AUC ของยาโรซิวาสทาติน ขนาด 10 มิลลิกรัม และ 80 มิลลิกรัม เพิ่มขึ้นร้อยละ 39 และ 28 เท่าตามลำดับ
Fluconazole	ค่า AUC ของยาโรซิวาสทาติน เพิ่มขึ้นร้อยละ 14
Ketoconazole	ไม่มีการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นของยาโรซิวาสทาตินในพลาสมา
Digoxin	ไม่มีการเปลี่ยนแปลงระดับยา Digoxin ในพลาสมา

C_{max} = Peak plasma concentration; AUC = Area under the plasma concentration-time curve

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาประสิทธิผลของยาโรซิวาสทาทิน ในการลดระดับไขมันในเลือดเทียบกับยาอื่นๆ ในกลุ่มสแตตินและยาหลอกมีจำนวนหลายการศึกษา พบว่ายาโรซิวาสทาทินสามารถลดระดับคอเลสเตอรอลรวม ระดับไตรกลีเซอไรด์และระดับ LDL-C รวมทั้งเพิ่มระดับ HDL-C ในผู้ป่วย hypercholesterolemia และ mixed dyslipidemia ได้อย่างชัดเจน ยาเริ่มให้ผลในการรักษาภายใน 1 สัปดาห์ และให้ผลการรักษาเต็มที่ภายใน 4 สัปดาห์ หลังรับประทานยา[53]

Olsson และคณะ[52,56] ทำการศึกษาประสิทธิผลการลดระดับไขมันในเลือดของยาโรซิวาสทาทินในขนาดต่างๆเทียบกับยาหลอก ลักษณะการวิจัยเป็นแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled ในผู้ป่วย 206 ราย โดยผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มให้ได้รับยาหลอกและยาโรซิวาสทาทินในขนาดยาต่างๆ เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า ยาโรซิวาสทาทินขนาด 5-40 มิลลิกรัม สามารถลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 45-63 และลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ร้อยละ 10-35 เมื่อเทียบกับยาหลอก ผลการศึกษาแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 ประสิทธิภาพการลดระดับไขมันในเลือดระหว่างยาโรซิวาสทาทินและยาหลอก

Rosuvastatin (mg)	Change from Baseline (%)				
	LDL-C ^b	TC ^b	HDL-C	TG	Non HDL-C
Placebo (n=13)	-7	-5	3	-3	-7
5 (n=17)	-45	-33	13 [#]	-35 [#]	-44
10 (n=17)	-52	-36	14 [#]	-10	-48
20 (n=17)	-55	-40	8	-23	-51
40 (n=18)	-63	-46	10	-28	-60

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol; TG = triglyceride ^b P < 0.001 in rosuvastatin (all dose) vs. placebo [#] P < 0.05 vs. placebo

Schneck และคณะ[57] ทำการศึกษาแบบ randomized, double-blind เปรียบเทียบประสิทธิผลการลดระดับไขมันในเลือดระหว่างยาโรซิวาสทาทินขนาด 5-40 มิลลิกรัม และอะทอวาสแตติน ขนาด 10-80 มิลลิกรัม ในผู้ป่วย 374 ราย เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า ยาโรซิวาสทาทินมีประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ายาอะทอวาสแตติน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทินขนาด 5-40 มิลลิกรัม สามารถ

ลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 42-57 ส่วนผู้ที่ได้รับยาอะทอวาสแตตินขนาด 10-80 มิลลิกรัม ลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 38-54 ผลการศึกษาแสดงในตารางที่ 13

ตารางที่ 13 ประสิทธิภาพการลดระดับไขมันในเลือดระหว่างยาโรซิวาสทาทินและยาอะทอวาสแตตินในขนาดต่างๆ

Drug	Change from Baseline (%)			
	LDL-C ^b	HDL-C	TG	TC
Rosuvastatin (n=129)				
5 mg	-41.5	7.4	-23.1	-29.4
10 mg	-46.6	6	-22.1	-33.3
20 mg	-51.7	9.1	-18.4	-37.2
40 mg	-56.8	12.3	-25.7	-41.1
Atorvastatin (n=165)				
10 mg	-38.2	5	-17.5	-28.4
20 mg	-43.3	7.6	-25.6	-32.3
40 mg	-48.4	4.1	-27.2	-36.3
80 mg	-53.5	2.1	-34.5	-40.2

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol;

TG = triglyceride

^b $P < 0.01$ in rosuvastatin (all dose) vs atorvastatin

ตารางที่ 14 แสดงผลการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดระดับไขมันในเลือดของยาโรซิวาสทาทินกับอะทอวาสแตติน ซิมวาสแตตินและพราวาสแตตินในขนาด 10-80 มิลลิกรัม การวิจัยมีชื่อว่า STELLA*^[58] มีรูปแบบการศึกษานินด randomized, parallel-group, open-labeled, comparator-controlled trial การศึกษามีผู้เข้าร่วมการวิจัยจำนวนมากถึง 2,431 คน ทำการศึกษาในผู้ป่วย hypercholesterolemia (LDL-C > 160, < 250 มก./ดล.) เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า ยาโรซิวาสทาทินมีประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C และเพิ่มระดับ HDL-C ได้มากกว่ายาอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ประสิทธิผลในการลดระดับไตรกลีเซอไรด์ใกล้เคียงกับยาอะทอวาสแตติน เมื่อเปรียบเทียบความสามารถในการลดระดับ LDL-C ให้ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนด พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน ขนาด 20 และ 40 มิลลิกรัม ลดไขมันได้ตามเป้าหมายสูงสุดถึงร้อยละ 89 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 10

มีผลิตภัณฑ์สามารถลดไขมันได้ตามเป้าหมายร้อยละ 82 ผลการศึกษาดังกล่าว สนับสนุนว่ายาโรซิวาสทาตินมีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ายาชนิดอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 14 ประสิทธิภาพผลการลดระดับไขมันระหว่างยาโรซิวาสทาตินและยาสแตตินชนิดอื่น

Drug	Change from Baseline (%)				LDL Goals (%)
	LDL-C	HDL-C	TG	TC	
Rosuvastatin (mg)					
10 (n=158)	-45.8	7.7	-19.8	-32.9	130 (82)
20 (n=164)	-52.4	9.5	-23.7	-37.6	146 (89)
40 (n=158)	-55.0	9.6	-26.1	-40.2	141 (89)
80 (n=163)	NA	NA	NA	NA	NA
Atorvastatin (mg)					
10 (n=158)	-36.8 ^B	5.7	-20	-27.1 ^B	109 (69)
20 (n=156)	-42.6 [#]	4.8 [#]	-22.6	-31.8 [#]	117 (75)
40 (n=160)	-47.8 ^{#, \$}	4.4 ^{#, \$}	-26.8	-35.8 ^{\$}	136 (85)
80 (n=167)	-51.1	2.1 ^{#, \$}	-28.2	-38.9	137 (82)
Simvastatin (mg)					
10 (n=167)	-28.3 ^B	5.3	-11.9	-20.3 ^B	85 (51)
20 (n=164)	-35 ^{B, #}	6	-17.6	-25.7 ^{B, #}	103 (63)
40 (n=159)	-38.8 ^{B, #, \$}	5.2 ^{#, \$}	-14.8 ^{#, \$}	-28 ^{B, #, \$}	105 (66)
80 (n=165)	-45.8 ^{#, \$}	6.8	-18.2	-32.9 ^{#, \$}	135 (82)
Pravastatin (mg)					
10 (n=162)	-20.1 ^B	3.2 ^B	-8.2 ^B	-14.7 ^B	50 (31)
20 (n=166)	-24.4 ^{B, #}	4.4 [#]	-7.7 ^{B, #}	-17.2 ^{B, #}	73 (44)
40 (n=164)	-29.7 ^{B, #, \$}	5.6 ^{B, \$}	-13.2 ^{#, \$}	-22 ^{B, #, \$}	90 (55)

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol;

TG = triglyceride; NA = data not available

^B p < 0.002 vs. rosuvastatin 10 mg.; [#] p < 0.002 vs. rosuvastatin 20 mg.; ^{\$} p < 0.002 vs. rosuvastatin 40 mg.

Paolett และคณะ[52] ศึกษาประสิทธิผลการลดระดับไขมันในเลือดของยาโรซิวาสทาทิน 5 และ 10 มิลลิกรัม เทียบกับยาซิมวาสแตตินและพราวาสแตติน 20 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง 502 ราย เป็นเวลา 12 สัปดาห์ การศึกษามีรูปแบบ randomized, double-blind, multicenter ผลการศึกษาพบว่ายาโรซิวาสทาทิน 5 และ 10 มิลลิกรัม ให้ผลลดระดับ LDL-C (ร้อยละ 42 และ 49 ตามลำดับ) ได้มากกว่าซิมวาสแตติน (ร้อยละ 37; $p < 0.005$ vs. โรซิวาสทาทิน 5 มก. และ $p < 0.001$ vs. 10 มก.) และพราวาสแตติน (ร้อยละ 28; $p < 0.001$ vs. โรซิวาสทาทิน 5 และ 10 มก.) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 15

เช่นเดียวกับการศึกษาของ Paolett ในเวลา 12 สัปดาห์เช่นกัน Davidson และคณะ[59] ทำการศึกษาแบบ randomized, double-blind, multicenter เปรียบเทียบประสิทธิผลของยาโรซิวาสทาทิน 5 และ 10 มิลลิกรัม กับยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง 516 ราย ผลการศึกษาพบว่ายาโรซิวาสทาทิน 5 และ 10 มิลลิกรัม สามารถลดระดับ LDL-C (ร้อยละ 40 และ 43) ได้มากกว่าอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม (ร้อยละ 35) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$ และ $p < 0.001$ ตามลำดับ) ในขณะเดียวกันก็เพิ่มระดับ HDL-C ได้มากกว่าอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($p < 0.01$ vs. โรซิวาสทาทิน 5 มก. และ $p < 0.05$ vs. 10 มก.) แสดงผลในตารางที่ 16

ตารางที่ 15 ประสิทธิภาพการลดระดับไขมันในเลือดระหว่างยาโรซิวาสทาทิน ซิมวาสแตตินและพราวาสแตติน

Drug	Change from Baseline (%)				LDL Goals (%)
	LDL-C	HDL-C	TG	TC	
Rosuvastatin 5 mg (n=128)	-42 ^b	6	-12	-30 ^b	64
Rosuvastatin 10 mg (n=129)	-49 [#]	7	-18	-34 [#]	84
Simvastatin 20 mg (n=129)	-37	4	-14	-26	64
Pravastatin 20 mg (n=127)	-28	4	-13	-20	48

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol;

TG = triglyceride

^b $P < 0.001$ vs. pravastatin, $P < 0.005$ vs. simvastatin; [#] $P < 0.001$ vs. pravastatin, $P < 0.001$ vs. simvastatin

ตารางที่ 16 ประสิทธิภาพการลดระดับไขมันในเลือดระหว่างยาโรซิวาสทาทินและอะทอวาสแตติน

Drug	Change from Baseline (%)				LDL Goals (%)
	LDL-C	HDL-C	TG	TC	
Rosuvastatin 5 mg (n=128)	-40 ^b	13 ^b	-17	-28 ^s	84
Rosuvastatin 10 mg (n=129)	-43 [#]	12 ^s	-19	-30 [#]	82
Atorvastatin 10 mg (n=127)	-35	8	-19	-25	72

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol;

TG = triglyceride

^b $P < 0.01$ vs. atorvastatin, ^s $P < 0.05$ vs. atorvastatin, [#] $P < 0.001$ vs. atorvastatin

Olsson และคณะ[60] ทำการศึกษาแบบ randomized, double-blind, parallel-group, multicenter trial เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาโรซิวาสทาทินกับอะทอวาสแตตินในการลดระดับไขมันในเลือด ในผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง 412 ราย เป็นเวลา 52 สัปดาห์ เริ่มต้นการศึกษาผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มให้ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 หรือ 10 มิลลิกรัม หรืออะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันละครั้งรับประทานยาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถลดระดับไขมันในเลือดให้ได้ตามเป้าหมายของ NCEP-ATP II ในช่วงเวลา 12 สัปดาห์แรก จะได้รับการเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า ทุก 8 สัปดาห์ (ขนาดยาสูงสุดคือ 80 มิลลิกรัม) รับประทานยาต่อไปอีก 40 สัปดาห์ (ระหว่างสัปดาห์ที่ 13-52) ผลการศึกษาแสดงในตารางที่ 17 พบว่าที่เวลา 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 และ 10 มิลลิกรัม สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่าอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 46 และ 50 vs. 39 ; $P < 0.01$) และเมื่อครบระยะเวลา 52 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับยาโรซิวาสทาทินสามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ายาอะทอวาสแตติน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (ร้อยละ 47 และ 53 vs. 44; $p < 0.05$ vs. โรซิวาสทาทิน 5 มก. และ $p < 0.001$ vs. 10 มก.)

Brown และคณะ[61] เปรียบเทียบประสิทธิผลของยาโรซิวาสทาทิน 5 และ 10 มิลลิกรัม กับซิมวาสแตติน 20 มิลลิกรัมและพราวาสแตติน 20 มิลลิกรัม มีผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงเข้าร่วมการวิจัยจำนวน 477 ราย (LDL-C > 160, < 250 มก./ดล.) ทำการศึกษาเป็นเวลา 52 สัปดาห์ โดยมีรูปแบบการศึกษาชนิด randomized, double-blind, parallel-group, comparator-controlled trial มีวิธีดำเนินการวิจัยเช่นเดียวกับของ Olsson และคณะ คือ ผู้ป่วย

จะได้รับการสุ่มให้ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 หรือ 10 มิลลิกรัม ซิมวาสแตติน 20 มิลลิกรัม และพราวาสแตติน 20 มิลลิกรัม เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถลดระดับไขมันในเลือดให้ได้ตามเป้าหมายของ NCEP-ATP II จะได้รับการเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า ทุก 8 สัปดาห์ (ขนาดยาสูงสุด; ซิมวาสแตตินและโรซิวาสทาทิน 80 มิลลิกรัม, พราวาสแตติน 40 มิลลิกรัม) พบว่าที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 และ 10 มิลลิกรัม สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่า ซิมวาสแตติน (ร้อยละ 39 และ 47 vs. 35; $p < 0.05$) และพราวาสแตติน (ร้อยละ 27; $p < 0.05$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อครบระยะเวลา 52 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน ขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัม สามารถลดระดับไขมันได้ตามเป้าหมายถึงร้อยละ 88 ในขณะที่ผู้ที่ได้รับยาซิมวาสแตตินและพราวาสแตติน 20 มิลลิกรัม สามารถลดไขมันได้ตามเป้าหมายร้อยละ 73 และ 60 ตามลำดับ ผลการศึกษาแสดงในตารางที่ 18

Blasetto และคณะ[62] และ Shepherd และคณะ[63] ทำการศึกษาเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพของยาโรซิวาสทาทินกับยาชนิดอื่นในกลุ่มสแตติน ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง โดยนำข้อมูลจาก 5 การศึกษา ที่มีรูปแบบการวิจัยเป็น randomized, double-blind, parallel-group, comparator-controlled, multicenter studies ข้อมูลหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาเป็น ระยะเวลาครบ 12 สัปดาห์ จะถูกนำมาวิเคราะห์ร่วมกัน เพื่อเปรียบเทียบ (1) ประสิทธิภาพของยาโรซิวาสทาทินขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัม กับอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม (2) ประสิทธิภาพของยาโรซิวาสทาทินขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัม กับยาซิมวาสแตตินและพราวาสแตติน 20 มิลลิกรัม (3) วิเคราะห์ประสิทธิภาพรวมของยาโรซิวาสทาทิน และ (4) เปรียบเทียบร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับไขมันได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนด ผลการวิจัยแสดงในตารางที่ 19-22

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 17 ประสิทธิภาพของยาโรซิวาสทาทินและอะทอวาสตาทินในการลดระดับไขมันที่เวลา 12 และ 52 สัปดาห์[51,58]

	Change from Baseline (%)		
	Rosuvastatin 5 (n=138)	Rosuvastatin 10 (n=134)	Atorvastatin10 (n=140)
LDL-C			
12 week	-46 [®]	-50 [®]	-39
52 week	-47 [#]	-53 [®]	-44
TC			
12 week	-32 [®]	-35 [®]	-28
52 week	-34	-38 [®]	-33
HDL-C			
12 week	6	8	6
52 week	2	3 [#]	-1
TG			
12 week	-15	-19	-16
52 week	-20	-21	-19
ร้อยละของผู้ป่วยที่ลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายที่ NCEP-ATP II กำหนด			
All patients			
12 week	86	89	73
52 week	88	98	87
High risk*			
12 week	62	78	27
52 week	65	97	61

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol;

TG = triglyceride

* patients with CHD risk equivalents (peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, symptomatic carotid artery disease, diabetes and 10-year risk > 20%)

[®] P < 0.001 vs. atorvastatin [#] P < 0.05 vs. atorvastatin

ตารางที่ 18 ประสิทธิภาพของยาโรซิวาสตาทีน ซิมวาสตาทีนและพราววาสตาทีนในการลดระดับไขมันในเลือด ที่เวลา 12 และ 52 สัปดาห์[51,59]

	Change from Baseline (%)			
	Rosuvastatin 5 (n=123)	Rosuvastatin 10 (n=116)	Simvastatin20 (n=120)	Pravastatin20 (n=111)
LDL-C				
12 week	-39 ^{B,#}	-47 ^{B,#}	-35	-27
52 week	-42 ^B	-48 ^{B,#}	-38	-32
HDL-C				
12 week	8	12 ^B	9	8
52 week	4	8	6	4
TG				
12 week	-18 [#]	-22 ^{B,#}	-10	-11
52 week	-16	-18 ^B	-14	-9
ร้อยละของผู้ป่วยที่ลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายที่ NCEP-ATP II กำหนด				
All patients				
12 week	80	90	69	53
52 week	88	88	73	60
High risk [*]				
12 week	48	63	30	9
52 week	84	71	30	6

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol;

TG = triglyceride

^{*} patients with CHD risk equivalents (peripheral arteial disease, abdominal aortic aneurysm, symptomatic carotid artery disease, diabetes and 10-year risk > 20%)

^B P < 0.05 vs. pravastatin [#] P < 0.05 vs. simvastatin

ตารางที่ 19 วิเคราะห์ข้อมูลรวม: ประสิทธิภาพการลดระดับไขมันในเลือดระหว่างยาโรซิวาสทาทิน และยาอะทอวาสแตติน

Drug	Change from Baseline (%)			
	LDL-C	HDL-C	TG	TC
Rosuvastatin 5 mg (n=390)	-41.9 [®]	8.2 [#]	-16.4	-29.6 [®]
Rosuvastatin 10 mg (n=389)	-46.7 [®]	8.9 [®]	-19.2	-33.0 [®]
Atorvastatin 10 mg (n=393)	-36.4	5.5	-17.6	-26.7

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol;

TG = triglyceride

[®] $P < 0.001$ vs. atorvastatin

[#] $P < 0.01$ vs. atorvastatin

ตารางที่ 20 วิเคราะห์ข้อมูลรวม: ประสิทธิภาพการลดระดับไขมันในเลือดระหว่างยาโรซิวาสทาทิน ซิมวาสแตติน และพราวาสแตติน

Drug	Change from Baseline (%)			
	LDL-C	HDL-C	TG	TC
Rosuvastatin 5 mg (n=240)	-40.6 [®]	6.9	-14.9	-29.1 [®]
Rosuvastatin 10 mg (n=226)	-48.1 [®]	9.1 [#]	-20.2 [§]	-34.0 [®]
Simvastatin 20 mg (n=249)	-35.7	6.2	-12.2	-25.1
Pravastatin 10 mg (n=252)	-27.1	6.2	-12.4	-19.2

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol;

TG = triglyceride

[®] $P < 0.001$ vs. simvastatin & pravastatin

[§] $P < 0.05$ vs. simvastatin & pravastatin

[#] $P < 0.01$ vs. simvastatin & pravastatin

ตารางที่ 21 วิเคราะห์ข้อมูลรวม: ประสิทธิภาพการลดระดับไขมันในเลือดระหว่างยาโรซิวาสทาทิน 5 และ 10 มิลลิกรัม

Drug	Change from Baseline (%)			
	LDL-C	HDL-C	TG	TC
Rosuvastatin 5 mg (n=630)	-41.4	7.79	-15.8	-29.4
Rosuvastatin 10 mg (n=615)	-47.2	9.0	-19.6	-33.4

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

ตารางที่ 22 วิเคราะห์ข้อมูลรวม: ร้อยละของผู้ป่วยที่ลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATPIII กำหนด ระหว่างผู้ที่ได้รับยาโรซิวาสทาทินและยาสแตตินชนิดอื่น [51,58]

Drug	ร้อยละของผู้ป่วยที่ลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย ที่ NCEP-ATP III กำหนด*			
	<100 mg/dL	<130 mg/dL	<160 mg/dL	All
Comparative trials vs. atorvastatin				
Rosuvastatin 5 mg (n=390)	40 ^c	86	95	67 ^d
Rosuvastatin 10 mg (n=389)	60 ^c	88	96	76 ^d
Atorvastatin 10 mg (n=393)	19	80	91	53
Comparative trials vs. simvastatin and pravastatin				
Rosuvastatin 5 mg (n=240)	39 ^{e,g}	80 ^e	91	71 ^{e,h}
Rosuvastatin 10 mg (n=226)	63 ^{e,i}	89 ^{e,h}	99 ^{f,h}	86 ^{e,i}
Simvastatin 20 mg (n=249)	22.5	74	90	64
Pravastatin 10 mg (n=252)	5	40	88	49

*ATP-III LDL-C goals were defined as follows : < 100 mg/dL in patients with CHD or CHD risk equivalents eg. peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, symptomatic carotid artery disease, diabetes and 10-year risk > 20% ; < 130 mg/dL in patients with ≥ 2 risk factor and 10-year risk < 20% ; < 160 mg/dL in patients with < 2 risk factor

^c $P < 0.001$ vs. atorvastatin, ^d $P < 0.01$ vs. atorvastatin,

^e $P < 0.001$ vs. pravastatin, ^f $P < 0.001$ vs. pravastatin,

^g $P < 0.01$ vs. simvastatin, ^h $P < 0.05$ vs. simvastatin, ⁱ $P < 0.001$ vs. simvastatin

จากการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดระดับไขมันในเลือดของยาโรซิวาสทาทินในผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง พบว่ายาโรซิวาสทาทิน 5-40 มิลลิกรัมสามารถลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 45-63 เมื่อเทียบกับยาหลอก และจากการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดระดับไขมันในเลือดของยาโรซิวาสทาทิน 5 และ 10 มิลลิกรัม กับยาชนิดอื่นในกลุ่มสแตติน พบว่ายาโรซิวาสทาทินมีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C คอเลสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ และเพิ่มระดับ HDL-C ได้มากกว่ายาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม ซิมวาสแตตินและพราวาสแตติน 20 มิลลิกรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ ร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทินสามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาชนิดอื่นเช่นกัน

จากการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่ายาในกลุ่มสแตตินมีประสิทธิภาพดีในการลดระดับ LDL-C รวมทั้งมีผลข้างเคียงต่ำ จึงมีการใช้ยาในกลุ่มนี้เพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมาก ผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องใช้ยาลดไขมันเป็นระยะเวลานาน ซึ่งยามีราคาค่อนข้างสูง ทำให้เป็นภาระด้านค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยและอาจส่งผลกระทบต่อความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วย[19] การรับประทานยาแบบวันเว้นวัน จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ช่วยลดปัญหาด้านค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยจากการใช้ยาสแตติน โดยยังคงประสิทธิผลในการลดระดับไขมันในเลือดได้ตามเป้าหมายเช่นเดิม มีการศึกษาประสิทธิผลของยากกลุ่มสแตตินเมื่อรับประทานทุกวันเทียบกับวันเว้นวันหลายการศึกษา พบว่าสามารถลดระดับ LDL-C จากระดับเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[23-27]

Rindone และคณะ[23] ศึกษาประสิทธิผลการใช้ยาโลวาสแตติน 20 มิลลิกรัม วันเว้นวันในผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงจำนวน 21 ราย (LDL-C > 160 มก./ดล.) เป็นเวลา 6 สัปดาห์ มีลักษณะการวิจัยแบบ nonrandomized, open-labeled, uncontrolled fashion โดยผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงกว่า 400 มก./ดล. หรือใช้ยาลดไขมันชนิดอื่นร่วม รวมทั้งผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ จะถูกคัดออกจากการศึกษา ในระหว่างการศึกษา ผู้ป่วย 2 ราย ต้องออกจากการศึกษาเนื่องจากขาดการติดต่อ 1 ราย และอีก 1 ราย เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

พบว่าระดับ LDL-C และ คอเลสเตอรอลรวม ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐาน ($p = 0.001$) โดยสามารถลดระดับ LDL-C และ คอเลสเตอรอลรวมได้ร้อยละ 20 และ 15 ตามลำดับ ในขณะที่ระดับไตรกลีเซอไรด์ที่ลดลง (ร้อยละ 8) และระดับ HDL-C ที่เพิ่มขึ้น (ร้อยละ 5) ไม่แตกต่างกับระดับไขมันพื้นฐาน ($p = 0.07$ และ $p = 0.52$ ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม การศึกษายังมีข้อจำกัดหลายประการได้แก่ เป็นการศึกษาที่ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบและจำนวนตัวอย่างที่เข้าร่วมการศึกษาน้อย รวมทั้งมีผู้หญิงที่เข้าร่วมการศึกษาแค่ 2 ราย ผลการศึกษาที่ได้ อาจนำไปใช้กับผู้ป่วยได้ไม่ครอบคลุมทั้งหมด รวมทั้งไม่มีการวิเคราะห์ โดยวิธี intention to treat ในการคิดจำนวนผู้ป่วยที่ต้องออกจากการวิจัยร่วมด้วย

Dennis และคณะ[24] ศึกษาข้อมูลย้อนหลัง (retrospective review) เพื่อประเมินประสิทธิผลของยาโลวาสแตติน 20 มิลลิกรัม เมื่อรับประทานยาแบบวันเว้นวัน รวมทั้งเปรียบเทียบต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness) ของการรับประทานยาโลวาสแตติน 20 มิลลิกรัม วันเว้นวันกับการรับประทานยา 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล คำนวณจากค่ายาต่อเดือนต่อระดับ LDL-C ที่ลดลง โดยอาศัยข้อมูลจากการศึกษาของ Rubinstein ที่ศึกษาการรับประทานยาโลวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง นำมาเปรียบเทียบกับการศึกษาครั้งนี้ กลุ่มตัวอย่างที่เก็บข้อมูลได้แก่ ผู้ป่วยเพศชายที่มีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงจำนวน 20 ราย ติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยาทุก 6 สัปดาห์ เป็นเวลา 4 เดือน ผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงกว่า 400 มก./ดล. หรือใช้ยาลดไขมันชนิดอื่นร่วม จะถูกคัดออกจากการศึกษา เมื่อครบ 4 เดือนพบว่าระดับ LDL-C และระดับคอเลสเตอรอลรวม ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐาน (ร้อยละ 21.5 และ 14 ตามลำดับ ; $p < 0.05$) ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างของระดับไตรกลีเซอไรด์และระดับ HDL-C เมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐาน ผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 20) สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์ที่ NCEP-ATP II กำหนด การประเมินด้านต้นทุนประสิทธิผลพบว่าผู้ป่วยที่รับประทานยาแบบวันเว้นวันมีค่ายาต่อเดือนต่อระดับ LDL-C ที่ลดลงในผู้ป่วยแต่ละราย 0.63 ดอลลาร์ ในขณะที่ผู้ที่รับยาทุกวัน ค่ายาต่อเดือนต่อระดับ LDL-C ที่ลดลงในผู้ป่วยแต่ละรายคิดเป็น 0.87 ดอลลาร์ อย่างไรก็ตามการศึกษายังมีข้อจำกัดหลายประการได้แก่ จำนวนผู้ป่วยและระยะเวลาในการติดตามข้อมูลของผู้ป่วยน้อยเกินไป ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษาเป็นเพศชาย ดังนั้นผลการศึกษาที่ได้ อาจไม่ครอบคลุมที่จะใช้กับผู้ป่วยเพศหญิง นอกจากนั้นการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยายังทำได้ยาก เนื่องจากเป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง และมีระยะเวลาติดตามแค่ 3 เดือน

นอกจากการศึกษาดังกล่าว Rindone และคณะ[25] ทำการศึกษาแบบ randomized, nonblinded, crossover study เปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยใช้ยาฟลูวาสแตติน 20 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 40 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ในผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง จำนวน 30 ราย (LDL-C >160 มก./ดล.) โดยผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงกว่า 400 mg/dL หรือใช้ยาลดไขมันชนิดอื่นร่วม จะถูกคัดออกจากการศึกษา ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบจะได้รับการสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ให้ได้รับยาฟลูวาสแตติน 20 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 40 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เป็นเวลา 6 สัปดาห์ หลังจากนั้นผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มสลับวิธีบริหารยากันและทานยาต่ออีก 6 สัปดาห์ เมื่อสิ้นสุดการศึกษา ผู้ป่วย 7 ราย ต้องออกจากการวิจัย เนื่องจากทำผิดข้อปฏิบัติในการวิจัย 4 ราย และอีก 3 ราย เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาฟลูวาสแตติน 20 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 40 มิลลิกรัม วันเว้นวัน สามารถลดระดับ LDL-C (ร้อยละ 24 และ 21 ตามลำดับ) และระดับคอเลสเตอรอลรวม (ร้อยละ 18 และ 15 ตามลำดับ) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐาน ($p < 0.05$) ในขณะที่ร้อยละของระดับไตรกลีเซอไรด์และระดับ HDL-C ที่ลดลงในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างจากระดับไขมันพื้นฐาน จากผลการศึกษาพบว่า ร้อยละของระดับไขมันที่ลดลงระหว่างการบริหารยาทั้ง 2 วิธี ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ การบริหารยาของทั้ง 2 กลุ่ม ที่สลับวิธีกันเมื่อครบ 6 สัปดาห์นั้น อาจมีผลจากการได้รับยาแต่ละวิธีรบกวนกัน เนื่องจากไม่มีช่วง washout period อย่างไรก็ตาม ในระยะเวลา 6 สัปดาห์ ก็เพียงพอที่จะทำให้ระดับยาในเลือดของการบริหารยาแต่ละวิธีอยู่ในระดับที่คงที่ เพื่อที่จะลดระดับ LDL-C ได้ นอกจากนี้จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยมีน้อยเกินไป

Copher และคณะ[26] ทำการศึกษาแบบ nonrandomized, before-after comparison trial เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการใช้ยาซิมวาสแตติน รับประทานยาทุกวันและเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าโดยรับประทานยาวันเว้นวัน โดยผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงจำนวน 15 ราย ที่ได้รับยาซิมวาสแตติน วันละครั้งและสามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายของ NCEP จะเข้าร่วมการศึกษาโดยเปลี่ยนให้ได้รับยาซิมวาสแตติน รับประทานยาวันเว้นวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับยาซิมวาสแตตินมากกว่า 40 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับ HbA1C มากกว่าร้อยละ 8 ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม protease inhibitor หรือได้รับยาลดไขมันชนิดอื่นร่วม จะถูกคัดออกจากการศึกษา เมื่อครบ 8 สัปดาห์ ผู้ป่วย 14 ราย เข้าร่วมจนเสร็จสิ้นการศึกษาและมีผู้ป่วย 12 ราย สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายของ NCEP พบว่าระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาซิมวาสแตติน วันละครั้ง และ วันเว้นวัน สามารถลดระดับ LDL-C คอเลสเตอรอลรวม ไตรกลี

เซอโรลด์และ HDL-C ได้ไม่แตกต่างกัน ($p > 0.05$ ทั้งหมด) ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางกล้ามเนื้อจากการใช้ยา และไม่พบความแตกต่างในการเพิ่มระดับ AST ALT และ CK ในการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยน้อยเกินไปและเป็นเพศชายทั้งหมด ผลการศึกษาที่ได้อาจนำไปใช้กับผู้ป่วยทั่วไปได้ไม่ครอบคลุมทั้งหมด

Matalka และคณะ[27] ทำการศึกษาประสิทธิผลการลดระดับไขมันในเลือดของยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เทียบกับ 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในผู้ป่วย 35 ราย ที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ทำการประเมินผลที่เวลา 6 และ 12 สัปดาห์ หลังรับประทานยาลักษณะการวิจัยเป็นแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled ผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงกว่า 400 มก./ดล. ผู้ป่วยเบาหวาน (glucose \geq 200 มก./ดล.) ผู้ป่วยที่มีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน หรือทำ coronary artery bypass graft หรือ percutaneous transluminal coronary angioplasty ภายในเวลา 3 เดือน มีระดับเอ็นไซม์ AST, ALT หรือ GGT เพิ่มสูงเกินจากค่าสูงสุดปกติ 3 เท่า ได้รับยากดภูมิคุ้มกันของร่างกายหรือยา warfarin ร่วม จะถูกคัดออกจากการศึกษา ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์จะได้รับการสุ่ม ให้ได้รับยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน และ วันละครั้ง ที่เวลา 6 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 38 และ 27 ตามลำดับ; $p = 0.01$) ผู้ป่วยที่ไม่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย จะได้รับการเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าของขนาดยาเริ่มต้น ที่เวลา 12 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ วันเว้นวัน สามารถลดระดับ LDL-C ได้ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 38 และ 35; $p = 0.49$) จากการเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าในผู้ป่วยที่ไม่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ใช้ขนาดยาเฉลี่ย 18 มิลลิกรัม (9 มิลลิกรัมต่อวัน) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ใช้ขนาดยาเฉลี่ย 12 มิลลิกรัมต่อวัน ($p = 0.001$) ในด้านประสิทธิผลการลดระดับ LDL-C ตามเป้าหมาย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน (ร้อยละ 75 และ 43 ตามลำดับ) อย่างไรก็ตามยังมีข้อจำกัดหลายประการในการศึกษานี้ ได้แก่ จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยน้อยเกินไป และมีผู้ป่วยที่ต้องออกจากการวิจัยในระหว่างการวิจัยถึง 9 ราย และในการวิจัยครั้งนี้ผู้เข้าร่วมการวิจัยส่วนใหญ่เป็นผู้ชาย ผลการศึกษาที่ได้อาจนำไปใช้กับผู้ป่วยทั่วไปได้ไม่ครอบคลุมทั้งหมด

ศรัณยาพร พฤติสุนากรและคณะ[28] ทำการศึกษาแบบ randomized, double-blind, parallel trial เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง กับ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ในผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ($LDL-C \geq 240$ มก./ดล.) และไม่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ ผู้ป่วย 68 ราย ที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือก ต้องปรับเปลี่ยนวิธีการดำเนินชีวิตเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย จะได้รับการสุ่มให้ได้รับยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ วันเว้นวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมจนเสร็จสิ้นการศึกษามีจำนวน 59 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง 30 ราย และอีก 29 ราย ได้รับยาแบบวันเว้นวัน ในสัปดาห์ที่ 16 ผู้ป่วยที่รับประทานยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง สามารถลดระดับคอเลสเตอรอลรวม ระดับไตรกลีเซอไรด์และระดับ LDL-C ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐาน (ร้อยละ 30, 18 และ 39 ตามลำดับ; $p < 0.001$ ทั้งหมด) สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน สามารถลดระดับคอเลสเตอรอลรวม ระดับไตรกลีเซอไรด์และระดับ LDL-C ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐานเช่นกัน (ร้อยละ 21, 5 และ 31 ตามลำดับ; $p < 0.05$ ทั้งหมด) ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างของระดับ HDL-C เมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐานในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ($p > 0.05$) ผู้ป่วยที่ได้รับยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) อย่างไรก็ตาม ร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ วันเว้นวัน ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 73 vs 65; $p = 0.135$) พบผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 7) เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน 1 ราย มีระดับเอนไซม์ AST, ALT เพิ่มขึ้นเกินจากค่าสูงสุดปกติ 3 เท่า และอีก 1 ราย เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีระดับเอนไซม์ CK เพิ่มขึ้นเกินจากค่าสูงสุดปกติ 3 เท่า

สำหรับการศึกษาของยาโรซิวาสทาทินในประเทศไทย ชูติพร กิตติยาดิษฐ์[29] ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงจำนวน 80 ราย รูปแบบการวิจัยเป็นชนิด randomized, open-labeled, parallel design ผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้ง 80 ราย ได้รับการสุ่มให้ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เป็นเวลา 8

สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง สามารถลดระดับ LDL-C, คอเลสเตอรอลรวม และไตรกลีเซอไรด์ (ร้อยละ 48.2, 36.7 และ 20.9 ตามลำดับ) ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน (ร้อยละ 38.8, 28.1 และ 8.6 ตามลำดับ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างของระดับ HDL-C ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม (ร้อยละ 8.6 และ 5.8; $p > 0.05$) อย่างไรก็ตาม ร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง และผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 85 และ 70; $p = 0.180$) นอกจากนี้พบว่ามีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน ($p = 0.439$)

จากการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยากกลุ่มสแตติน เมื่อรับประทานยาทุกวันกับวันเว้นวันดังที่กล่าวมา พบว่าการรับประทานยาวันเว้นวัน มีประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนด และอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างจากการรับประทานยาวันละครั้ง ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในรูปแบบ randomized, double-blind, parallel-group มีข้อดีคือช่วยลดความเสี่ยงอคติที่เกิดจากการแบ่งกลุ่มและอคติในการได้รับยาของผู้ป่วย แต่อาจมีความแตกต่างระหว่างข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย เนื่องจากเป็นการวิจัยแบบ parallel-group ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการลดระดับไขมันในเลือดและความปลอดภัยจากการใช้ยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง กับ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เพื่อยืนยันประสิทธิผลของยาดังกล่าว โดยเลือกรูปแบบการวิจัยเป็นชนิด prospective, randomized, open-labeled, cross-over group study ซึ่งการใช้ cross-over design มีข้อดีคือใช้จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยน้อย และไม่มี ความแตกต่างระหว่างข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย เนื่องจากเป็นการเปรียบเทียบภายในตัวอย่างคนเดิม

อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

จากการติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโรซิวาสทาทิน 10-40 มิลลิกรัม พบอาการอันไม่พึงประสงค์เช่นเดียวกับยากกลุ่มสแตตินชนิดอื่นๆ ได้แก่ อหิวาสแตตินและซิมวาสแตติน 10-80 มิลลิกรัม และพราวาสแตตินในขนาด 10-40 มิลลิกรัม[64] Shepherd และคณะ[65] ศึกษาและประเมินอาการอันไม่พึงประสงค์ของยาโรซิวาสทาทิน โดยใช้ข้อมูลจากการศึกษา

ทางคลินิก ในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาตินขนาด 5-40 มิลลิกรัม จำนวน 12,400 คน พบผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาติน (n = 744) และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (n = 382) เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ร้อยละ 16 และ 28 ตามลำดับ อาการอื่นไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่พบบ่อย (มากกว่าร้อยละ 2) แสดงในตารางที่ 23

ตารางที่ 23 อาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโรซิวาสทาติน (มากกว่าร้อยละ 2) [53]

Adverse Event	Rosuvastatin(n=744)	placebo(n=382)
Pharyngitis	9.0	7.6
Headache	5.5	5.0
Diarrhea	3.4	2.9
Dyspepsia	3.4	3.1
Nausea	3.4	3.1
Myalgia	2.8	1.3
Asthenia	2.7	2.6

สำหรับอาการอื่นไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ได้แก่ การมีค่าเอนไซม์ตับ AST, ALT เพิ่มขึ้น อาการปวดกล้ามเนื้อโดยอาจมีหรือไม่มีระดับ CK เพิ่มขึ้น พบอัตราการเกิดค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นมากกว่าค่าปกติ 3 เท่า ร้อยละ 0.4 ระดับ CK เพิ่มขึ้นมากกว่า 10 เท่าของค่าปกติประมาณ ร้อยละ 0.2-0.4 ส่วนการเกิดอาการปวดกล้ามเนื้อหรือกล้ามเนื้ออ่อนแรง (myopathy) ร่วมกับมีระดับ CK เพิ่มขึ้นมากกว่า 10 เท่าของค่าปกติ พบได้ร้อยละ 0.1 และมีรายงานผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาตินขนาด 80 มิลลิกรัม[65,66] เกิด rhabdomyolysis ร้อยละ 0.01

นอกจากอาการอื่นไม่พึงประสงค์ข้างต้น ยังตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) และเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ (microscopic hematuria) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาตินขนาดสูงเช่น 40 หรือ 80 มิลลิกรัม ดังตารางที่ 24 และจาก STELLA* Trial พบรายงานการเกิดภาวะไตวาย (renal failure) ในผู้ป่วย 2 ราย ที่ได้รับยาโรซิวาสทาตินขนาด 80 มิลลิกรัม ดังนั้นองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาจึงแนะนำให้ใช้ยาโรซิวาสทาตินขนาดไม่เกิน 40 มิลลิกรัมต่อวัน[53,66]

ตารางที่ 24 ร้อยละของผู้ป่วยที่ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะหลังจากใช้ยาในกลุ่มสแตติน[67]

Drugs/dosage	Rosuvastatin	Atorvastatin	Pravastatin	Simvastatin
5 mg	0.5%	--	--	--
10 mg	0.8%	0.6%	--	--
20 mg	0.5%	0.8%	1.1%	1.1%
40 mg	2.8%	0.4%	0%	0.6%
80 mg	11.0%	0.3%	--	0.3%

โรซิวาสทาติน เป็นยาตัวใหม่ในกลุ่มสแตติน ที่มีประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันในเลือด และลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์ที่ NCEP-ATP III กำหนด ได้ดีกว่ายาชนิดอื่นในกลุ่ม นอกจากนั้นอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโรซิวาสทาติน พบได้เช่นเดียวกับยาชนิดอื่นในกลุ่ม และพบค่อนข้างต่ำเมื่อใช้ยาในขนาดต่ำกว่า 40 มิลลิกรัมต่อวัน ในขณะที่เดียวกันยาโรซิวาสทาตินยังมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาชนิดอื่นๆ น้อยลง เนื่องจากยาเมทาบอลไลต์โดยผ่าน CYP3A4 น้อย และมีความสะดวกในการรับประทานยา โดยสามารถรับประทานยาช่วงเวลาใดก็ได้ จึงเป็นยาอีกชนิดหนึ่งที่มีประโยชน์เมื่อใช้รักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

วิธีการดำเนินการวิจัย แบ่งเป็น 4 ขั้นตอน ดังนี้

- ขั้นตอนที่ 1 การวางแผนและเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย
- 1.1 ทบทวนเอกสารและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง
 - 1.2 กำหนดรูปแบบและแนวทางการดำเนินงาน
 - 1.2.1 รูปแบบการวิจัย
 - 1.2.2 การคัดเลือกโรงพยาบาลที่ทำการวิจัยและกลุ่มตัวอย่าง
 - 1.2.3 ระยะเวลาดำเนินการวิจัย
 - 1.2.4 การกำหนดตัวชี้วัดผลของการดำเนินงาน
 - 1.2.5 การสร้างเครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินงาน
- ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย
- ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์และอภิปรายผลการวิจัย
- ขั้นตอนที่ 4 สรุปผลการดำเนินงานวิจัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ขั้นตอนที่ 1 การวางแผนและเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย

1.1 ทบทวนเอกสารและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ทบทวนเอกสาร รวบรวมข้อมูลและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ แนวทางการรักษาผู้ป่วยภาวะไขมันในเลือดสูงตามที่ NCEP-ATP III (2001) กำหนด ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติและอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เพื่อให้เกิดความรู้และความเข้าใจและเตรียมข้อมูลต่างๆ ในการกำหนดขั้นตอนและวิธีการวิจัยที่เหมาะสม

1.2 กำหนดรูปแบบและแนวทางการดำเนินงาน

1.2.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง (experimental design) ชนิด Prospective, Randomized, Open-labeled, Cross-over Group Study โดยศึกษาในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ซึ่งเข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

1.2.2 การคัดเลือกโรงพยาบาลที่จะทำการวิจัยและกลุ่มตัวอย่าง

การวิจัยครั้งนี้ได้คัดเลือกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เนื่องจากเป็นโรงพยาบาลที่มีศักยภาพในการรักษาผู้ป่วย มีจำนวนผู้ป่วยเพียงพอที่เข้าร่วมการวิจัยและให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูล ผู้วิจัยดำเนินการขออนุญาตเก็บข้อมูลโดยผ่านผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ คณะบดีคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ ผู้ป่วยภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ซึ่งเข้ารับการรักษา ณ ห้องตรวจโรคผู้ป่วยนอก แผนกอายุรกรรมทั่วไปชั้น 1 และ คลินิกพิเศษนอกเวลาราชการ ชั้น 13 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งได้รับการคัดเลือกจากแพทย์ตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยและผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัมวันละครั้งเทียบกับ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ผู้วิจัยจึงเลือกใช้ข้อมูลจากยาอะทอวาสแตติน เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตใกล้เคียงกัน จากการศึกษาที่มีผู้วิจัยเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้ยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม

วันละครั้ง เทียบกับ วันเว้นวัน ในผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง เพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจระดับปฐมภูมิ[28] พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาอะทอวาสแตติน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีค่าร้อยละ LDL-C ที่เปลี่ยนแปลงไป -39 ± 0.17 มก./ดล. ($n = 30$) และกลุ่มที่ได้รับยา วันเว้นวัน มีค่าร้อยละ LDL-C ที่เปลี่ยนแปลงไป -31 ± 0.14 มก./ดล. ($n = 29$)

$$\text{ใช้สูตร } N = \frac{(Z_\alpha + Z_\beta)^2 S_p^2}{D^2}$$

$N =$ ขนาดตัวอย่างต่อกลุ่ม

กำหนดให้ $\alpha = 0.05$ (two-sided) ; $Z_\alpha = 1.96$

$\beta = 0.2$ (one-sided) ; $Z_\beta = 0.84$

$$S_p^2 = \frac{(n_1 - 1) S_1^2 + (n_2 - 1) S_2^2}{(n_1 + n_2 - 2)} ; n_1 = 30 , n_2 = 29$$

$$S_1 = (0.17)^2$$

$$S_2 = (0.14)^2$$

$$D = |X_1 - X_2|$$

$$D = |0.39 - 0.31| = 0.08$$

$$N = \frac{(1.96 + 0.84)^2 (0.025)}{(0.08)^2}$$

$$= 30.62 \text{ คน } \approx 31 \text{ คน}$$

ประมาณการว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 10 ต้องออกจากการวิจัยในระหว่างการวิจัย (drop out = 10%)

$$N = \frac{31}{(1 - 0.1)} = 34.4 \approx 35 \text{ คน}$$

ดังนั้น จะต้องติดตามผู้ป่วยอย่างน้อยกลุ่มละ 35 คน และใช้ตัวอย่างในการวิจัยทั้งหมด 70 คน

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง โดยมีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงกว่า 200 มล./ดล. และมีคุณสมบัติครบดังต่อไปนี้

1. เป็นเพศหญิงหรือชายที่มีอายุระหว่าง 20-70 ปี
2. ผู้ป่วยภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ที่มีคุณสมบัติเข้าตามเกณฑ์ที่ต้องเริ่มการรักษาด้วยยาลดไขมันในเลือดตามแนวทางของ NCEP-ATP III (2001) ได้แก่
 - ▣ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจหรือโรคที่มีความเสี่ยงเทียบเท่ากับโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น โรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย โรคหลอดเลือดแดงที่ท้องโป่ง หรือผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตั้งแต่ 2 ปัจจัยขึ้นไปและมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี มากกว่าร้อยละ 20 ที่มีระดับ LDL-C สูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.
 - ▣ ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตั้งแต่ 2 ปัจจัยขึ้นไป และมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี ร้อยละ 10-20 ที่มีระดับ LDL-C สูงกว่าหรือเท่ากับ 130 มก./ดล.
 - ▣ ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตั้งแต่ 2 ปัจจัยขึ้นไป และมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี น้อยกว่าร้อยละ 10-20 ที่มีระดับ LDL-C สูงกว่าหรือเท่ากับ 160 มก./ดล.
 - ▣ ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจน้อยกว่า 2 ปัจจัยที่มีระดับ LDL-C สูงกว่าหรือเท่ากับ 190 มก./ดล.
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง และได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม HMG-CoA Reductase Inhibitors หรือกลุ่มอื่นๆ มาก่อนอย่างน้อย 3 เดือน และผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ให้ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III
4. ผู้ป่วยรับทราบและยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

เกณฑ์การคัดตัวอย่างออกจากการวิจัย

ผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง และมีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจชนิดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) และเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ภายในเวลา 3 เดือน
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่ามีโรคประจำตัว ได้แก่ hypothyroidism, nephrotic syndrome, chronic renal failure (serum creatinine > 3 มก./ดล.) หรือโรคตับ (active liver disease)
3. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors จนไม่สามารถรับประทานยาต่อได้
4. ผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการตั้งครรภ์ ให้นมบุตรหรือหลังคลอดบุตรไม่ถึง 6 เดือน
5. ผู้ป่วยมีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงกว่า 400 มก./ดล.
6. ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีผลต่อระดับไขมันในเลือด ได้แก่ progestogen, estrogen, corticosteroid ภายในระยะเวลา 6 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการวิจัย
7. ผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์ AST, ALT หรือ CK เพิ่มสูงขึ้นจากค่าสูงสุดปกติ 3 เท่า

เกณฑ์การคัดตัวอย่างออกจากการวิจัยระหว่างการทำวิจัย

1. ผู้ป่วยที่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เช่น มีอาการปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง เป็นต้น จนผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการดังกล่าวได้ และจำเป็นต้องหยุดรับประทานยาหรือเปลี่ยนเป็นยาลดไขมันชนิดอื่นระหว่างการทดลอง
2. ผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์ AST, ALT หรือ CK เพิ่มสูงขึ้น มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติเมื่อเริ่มต้นการทดลอง
3. ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยาโรซิวาสแตตินร่วมในระหว่างการวิจัย เช่น cyclosporin, erythromycin, warfarin, itraconazole, gemfibrozil
4. ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันชนิดอื่นร่วมด้วยในระหว่างการวิจัย
5. ผู้ป่วยขาดการติดต่อกับระหว่างการวิจัยเกิน 4 สัปดาห์

1.2.3 ระยะเวลาดำเนินการวิจัย

ระหว่างเดือน มิถุนายน 2547– ธันวาคม 2548 โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน 2547– 30 กันยายน 2548

1.2.4 การกำหนดตัวชี้วัดผลของการดำเนินงาน

- ▣ ตัวชี้วัดด้านประสิทธิผล คือ ระดับไขมันในเลือด ได้แก่ ระดับคอเลสเตอรอลรวม ระดับไตรกลีเซอไรด์ ระดับ LDL-C และระดับ HDL-C ทำการประเมินประสิทธิผลในการวิจัยหลังจากผู้ป่วยได้รับยาแต่ละวิธีครบ 4 สัปดาห์
- การประเมินประสิทธิผลในการลดระดับคอเลสเตอรอลรวม ระดับไตรกลีเซอไรด์ ระดับ LDL-C และการเพิ่มขึ้นของระดับ HDL-C โดยคำนวณจากร้อยละของระดับไขมันที่ลดลง (%Relative change) = $\{100 \times (C_b - C_t) / C_b\}$
 - C_b : ระดับไขมันพื้นฐานก่อนเริ่มรับประทานยา
 - C_t : ระดับไขมันเมื่อสิ้นสุดการรับประทานยาในแต่ละวิธีการรักษา
- การประเมินประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ให้ถึงเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนด โดยประเมินจากร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ถึงเกณฑ์เป้าหมายตามแนวทางของ NCEP-ATP III (2001)
- ▣ ตัวชี้วัดด้านความปลอดภัย ได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อ เช่น มีอาการปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง หรือมีระดับเอนไซม์ CK เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติเมื่อเริ่มต้นการทดลอง อาการไม่พึงประสงค์ต่อตับ ได้แก่ระดับเอนไซม์ AST หรือ ALT เพิ่มขึ้น มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติเมื่อเริ่มต้นการทดลอง ซึ่งการประเมินความปลอดภัยจะทำการประเมินหลังจากผู้ป่วยได้รับยาแต่ละวิธีครบ 4 สัปดาห์ โดยประเมินจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย ผลการตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยใช้แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's Algorithm)

1.2.5 สร้างเครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินงานวิจัย

- ▣ แบบบันทึกประวัติและติดตามผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูง (ภาคผนวก ก)
- ▣ ข้อมูลสำหรับผู้ป่วย (Patient Information) (ภาคผนวก ข)
- ▣ ใบยินยอมของผู้เข้าร่วมการศึกษา (Consent form) (ภาคผนวก ค)
- ▣ แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ภาคผนวก ง)
- ▣ คู่มือสำหรับผู้ป่วยไขมันในเลือดผิดปกติ (ภาคผนวก จ)

ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย

2.1 การแบ่งกลุ่มผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจจากแพทย์และมีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย จะได้รับการสุ่ม (randomize) โดยวิธี Block randomization จากตารางเลขสุ่ม โดยกำหนดให้เลขคู่เป็น AB และเลขคี่เป็น BA เมื่อให้ A แทนวิธีบริหารยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน และ B แทนวิธีบริหารยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง ตัวอย่างการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

สุ่มจากตารางเลขสุ่ม	3	2	2	6	7...
แผนการรักษา	AB	BA	BA	BA	AB...
ผู้ป่วยรายที่	1 2	3 4	5 6	7 8	9 10...

ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มจะแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 35 ราย ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจะได้รับการรักษาด้วยยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม ตามวิธีการบริหารยา แบบ A หรือ B เมื่อครบเวลา 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม จะได้รับวิธีการบริหารยาสลับกันเป็นเวลาต่ออีก 4 สัปดาห์ รวมระยะเวลาการศึกษาที่ผู้ป่วยได้รับยาคนละ 8 สัปดาห์

2.2 การเก็บรวบรวมข้อมูล

2.2.1 ผู้ป่วยภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ที่มารับการรักษา ณ ห้องตรวจโรคผู้ป่วยนอก แผนกอายุรกรรมทั่วไป (ชั้น 1) และคลินิกพิเศษนอกเวลาราชการ (ชั้น 13) โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ รวมทั้งได้รับการตรวจคัดกรองจากแพทย์ตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบได้รับคำอธิบายจากผู้วิจัยและเอกสารข้อมูลสำหรับผู้ป่วย (ภาคผนวก ข) เพื่อให้ทราบถึง วัตถุประสงค์ วิธีการศึกษา ประโยชน์และผลเสียที่ผู้ป่วยอาจได้รับ ผู้ป่วยที่ยินดีเข้าร่วมการวิจัย ให้ลงลายมือชื่อในหนังสือยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (ภาคผนวก ค)

2.2.2 ผู้วิจัยบันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง การศึกษา อาชีพ สิทธิในการรักษา โรคประจำตัว ประวัติการแพ้ยา ยาที่ใช้เป็นประจำ ประวัติการตรวจร่างกายและบันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในครั้งนี ได้แก่ระดับไขมันในเลือด (Lipid Profile) การทำงานของตับ (Liver Function Test; LFT) ระดับเอนไซม์ CK ไว้

เป็นระดับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานก่อนเริ่มการวิจัย และสัมภาษณ์ผู้ป่วยเพื่อประเมินปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด บันทึกข้อมูลทั้งหมดในแบบบันทึกประวัติและติดตามผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูง (ภาคผนวก ก)

2.2.3 ผู้วิจัยให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยพร้อมทั้งแจกเอกสาร “คู่มือสำหรับผู้ป่วยไขมันในเลือดสูง” (ภาคผนวก จ) เพื่อให้ผู้ป่วยมีความรู้ในเรื่องภาวะไขมันในเลือดผิดปกติและอันตรายที่อาจเกิดจากภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ วิธีการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ การควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย ยาที่ใช้ในการรักษา วิธีการบริหารยา การติดตามวัดระดับไขมันในเลือดเมื่อผู้ป่วยแต่ละรายได้รับยาแต่ละวิธีครบ 4 สัปดาห์ การเลิกวัดระดับไขมันในเลือดเมื่อรับประทานยาครบ 4 สัปดาห์ เนื่องจากยาเริ่มให้ผลในการลดระดับ LDL-C ภายใน 1 สัปดาห์แรก และผลการลดระดับไขมันคงที่ เมื่อครบ 4 สัปดาห์[53] ผู้วิจัยได้แนะนำผู้ป่วยให้ทราบถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถสังเกตอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น และบันทึกอาการดังกล่าวพร้อมทั้งแจ้งแพทย์หรือผู้วิจัยทราบ โดยผู้วิจัยได้แจ้งเบอร์โทรศัพท์ของผู้วิจัยแก่ผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถติดต่อได้ทันทีหากเกิดอาการผิดปกติหรือต้องการสอบถามข้อมูลใดๆ จากผู้วิจัย

2.2.4 ผู้วิจัยสุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโดยวิธี Block randomization แบ่งเป็น 2 กลุ่ม เพื่อให้ได้รับการบริหารยาแต่ละวิธี คือ กำหนดวิธีการรับประทานยาแต่ละวิธีเป็น A และ B โดยให้ A แทนวิธีการบริหารยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน และ B แทนวิธีการบริหารยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง

2.2.5 ในกรณีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมันชนิดอื่นๆ มาก่อนอย่างน้อย 3 เดือน และผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III ผู้ป่วยต้องหยุดรับประทานยาลดไขมันทุกชนิดเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ก่อนเริ่มวิจัย (washout period) หลังจากนั้นให้บริหารยาต่อตามวิธีการวิจัย

2.2.6 เริ่มบริหารยาให้ผู้ป่วย ดังนี้

- ▣ กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม รับประทานยาเวลา 12.00 น. วันละ 1 ครั้ง ทุกวัน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นเปลี่ยนเป็นได้รับยาโร

ชูวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม รับประทานยาเวลา 12.00 น. วันเว้นวัน เป็นระยะเวลาอีก 4 สัปดาห์

- ▣ กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยได้รับยาโรชูวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม รับประทานยาเวลา 12.00 น. วันเว้นวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นเปลี่ยนเป็นได้รับยาโรชูวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม รับประทานยาเวลา 12.00 น. วันละ 1 ครั้ง ทุกวัน เป็นเวลาอีก 4 สัปดาห์

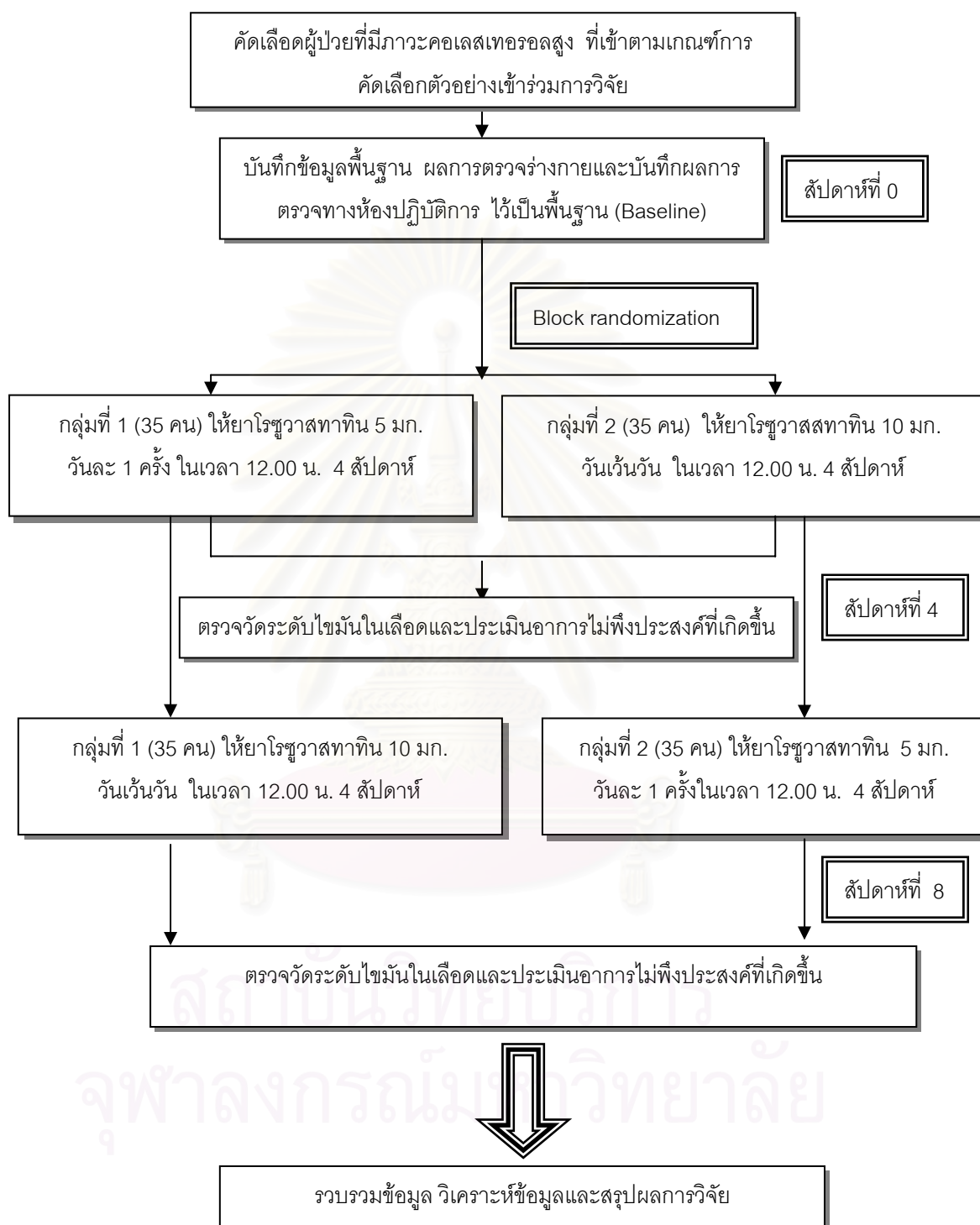
2.2.7 หลังจากผู้ป่วยได้รับยาในช่วงสัปดาห์ที่ 0-8 ผู้วิจัยได้โทรศัพท์ถึงผู้ป่วยในสัปดาห์แรก หลังจากผู้ป่วยได้รับยาแต่ละวิธี เพื่อสอบถามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นหลังได้รับยา รวมถึงปัญหาต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วย

2.2.8 เมื่อผู้ป่วยได้รับประทานยาแต่ละวิธีที่กำหนดครบ 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยช่วงเวลาที่ทำการตรวจคือ ตั้งแต่เวลา 7.00 น.–10.00 น. เนื่องจากเป็นช่วงเวลาก่อนรับประทานยามื้อต่อไป ซึ่งเป็นช่วงที่มีระดับยาในเลือดต่ำสุด เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยาในการลดระดับไขมันในเลือดขณะเวลาดังกล่าว รวมทั้งประเมินความปลอดภัยในการใช้ยา ได้แก่ การทำงานของตับและไต ระดับเอนไซม์ CK และตรวจปัสสาวะ รวมทั้งผู้วิจัยจะสอบถามผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา ความร่วมมือในการรับประทานยา การควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย

2.2.9 รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผลการวิจัย

แผนภูมิขั้นตอนการดำเนินการวิจัยสรุปได้ดังรูปที่ 6

สถาบันนวัตยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 6 แผนภูมิการดำเนินการศึกษาวิจัย

ขั้นตอนที่ 3 ขั้นตอนการวิเคราะห์และอภิปรายผลการวิจัย

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS version 11.5 วิเคราะห์ด้วยวิธี intention to treat analysis โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) และสถิติเชิงอนุมาน (statistical inference) ซึ่งกำหนดระดับนัยสำคัญที่ $\alpha = 0.05$

1. ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ได้แก่ ร้อยละ ความถี่ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เพื่อแสดงผลของข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย
2. ใช้สถิติ Independent t-test, Chi-square test, Fisher's Exact test เพื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม
3. ใช้สถิติ Paired t-test เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับไขมันในเลือดก่อนและหลังได้รับยาในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม
4. ใช้สถิติ Paired t-test เปรียบเทียบประสิทธิผลของยา ในด้าน (1) การลดระดับคอเลสเตอรอลรวม (2) การลดระดับ LDL-C (3) การลดระดับไตรกลีเซอไรด์ (4) การเพิ่มระดับ HDL-C พร้อมทั้งหาร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาติน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง กับ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน
5. ใช้สถิติ McNemar Chi-square Test เปรียบเทียบความแตกต่างของผู้ป่วย 2 กลุ่ม ในด้านร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ถึงเป้าหมายตามเกณฑ์ของ NCEP-ATP III
6. ใช้สถิติเชิงพรรณนาและใช้ Chi-square test เปรียบเทียบความแตกต่างของร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโรซิวาสทาตินระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม
7. สรุปผลการวิจัยจากข้อมูลที่ได้ในด้าน ผลการวิจัย การอภิปรายผลการวิจัย รวมทั้งข้อเสนอแนะเพื่อเป็นแนวทางสำหรับการศึกษาวิจัยต่อไป

ขั้นตอนที่ 4 สรุปผลการดำเนินการวิจัย

บทที่ 4

ผลการวิจัยและอภิปรายผล

ผลการวิจัยแบ่งออกเป็น

1. ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัย
2. ประสิทธิภาพการลดระดับไขมันในเลือด ระหว่างผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงที่ใช้ยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง เทียบกับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ได้แก่
 - 2.1 ผลการศึกษาเปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ย ในผู้ป่วยรายเดียวกันก่อนและหลังได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน
 - 2.2 ผลการศึกษาเปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ย ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน
3. ผลการศึกษาเปรียบเทียบร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนด ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง กับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน
4. ผลการศึกษาด้านความปลอดภัยและความร่วมมือในการใช้ยา

1. ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย มีจำนวนทั้งหมด 70 ราย ข้อมูลพื้นฐานและผลการตรวจร่างกายพื้นฐานของตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย แสดงในตารางที่ 25 และ 26 พบว่าจำนวนเพศหญิงที่เข้าร่วมการวิจัยมีมากกว่าเพศชายเล็กน้อย คิดเป็นร้อยละ 52.9 และ 47.1 ตามลำดับ อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 60.55 ± 11.10 ปี (ช่วงอายุ 23-70 ปี) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาที่ก่อนหน้านี้ที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ที่พบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 59.64 ± 9.89 ปี (ช่วงอายุ 41-82 ปี) และ 60.56 ± 9.57 ปี (ช่วงอายุ 43-79 ปี)[28,29] ช่วงอายุที่พบผู้ป่วยมากที่สุดคือ 50-59 ปี คิดเป็นร้อยละ 33 ของผู้ป่วยทั้งหมด

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ประกอบอาชีพทำธุรกิจส่วนตัวร้อยละ 28.6 รองลงมาคือรับราชการร้อยละ 25.7 ส่วนใหญ่มีสิทธิเบิกค่ารักษาพยาบาลได้ร้อยละ 78.6 เนื่องจากรับราชการหรือบุคคลในครอบครัวสามารถเบิกได้ เช่นเดียวกับการศึกษาของศรัณูพรและชุตติพร ที่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เบิกค่ารักษาพยาบาลได้ (ร้อยละ 77.6 และ 68.8) ผู้ป่วย 6 ราย (ร้อยละ 8.6) มีประวัติแพ้ยา เช่น ยาปฏิชีวนะ NSAIDs และยาลดความดันโลหิตกลุ่ม ACEI โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 11.4) แพ้ยา Penicillin, Sulfadiazine, Tetracycline และ Enalapril ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 5.7) แพ้ยา Indomethacin และ Tetracycline

เมื่อจำแนกตามประวัติการเจ็บป่วย โรคอื่นที่ผู้ป่วยเป็นร่วมกับภาวะไขมันในเลือดสูง 3 อันดับแรก ได้แก่ โรคความดันเลือดสูงร้อยละ 90 โรคหลอดเลือดหัวใจร้อยละ 32.9 และโรคเบาหวานร้อยละ 25.7 ผลดังกล่าวมีแนวโน้มไปทางเดียวกับผลการศึกษาของชุตติพรและศรัณูพร ซึ่งพบว่าโรคที่ผู้ป่วยเป็นส่วนใหญ่มักเป็นคือ โรคความดันเลือดสูง (ร้อยละ 75 และ 71.2) และโรคเบาหวาน (ร้อยละ 27.5 และ 16.9) ทั้งโรคความดันเลือดสูงและโรคเบาหวานเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

จากผลการตรวจร่างกายพื้นฐาน พบว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักและส่วนสูงเฉลี่ย 68.26 ± 9.63 กิโลกรัม และ 1.61 ± 0.08 เมตร ตามลำดับ ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 26.44 ± 3.45 กก./ m^2 ค่าดังกล่าวใกล้เคียงกับผลการศึกษาของชุตติพรและศรัณูพร (25.69 ± 3.70 กก./ m^2 และ 25.84 ± 3.80 กก./ m^2 ตามลำดับ) ผู้ป่วยร้อยละ 27.10 มีค่าดัชนีมวลกายอยู่ในช่วง 23.0 – 24.9 กก./ m^2 จัดอยู่ในกลุ่มที่มีน้ำหนักเกิน และอีกร้อยละ 60 มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 25 กก./ m^2 จัดว่าเป็น

โรคอ้วน ตามเกณฑ์การแบ่งค่าดัชนีมวลกายในผู้ป่วยชาวเอเชียขององค์การอนามัยโลก[68] ในปัจจุบันการรับประทานอาหารประเภทแป้งและไขมันมากเกินไป รวมทั้งขาดการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ ทำให้ปัญหาโรคอ้วนเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยมีค่าเส้นรอบวงระดับเอวเฉลี่ย 32.64 ± 2.76 นิ้ว พบผู้ป่วยชายร้อยละ 5.7 มีเส้นรอบวงระดับเอวมากกว่า 36 นิ้ว และผู้ป่วยหญิงร้อยละ 21.4 มีค่าเส้นรอบวงระดับเอวมากกว่า 32 นิ้ว ผู้ป่วยดังกล่าวจัดว่ามีภาวะอ้วนลงพุง โดยประเมินจากค่าเส้นรอบวงระดับเอวในผู้ป่วยชาวเอเชีย ซึ่งกำหนดว่า เพศชายควรมีเส้นรอบวงระดับเอวไม่เกิน 36 นิ้วและเพศหญิงไม่เกิน 32 นิ้ว โดยค่าเส้นรอบวงระดับเอวเป็นเกณฑ์ข้อหนึ่งที่ใช้วินิจฉัยภาวะ metabolic syndrome

จากการประเมินภาวะ metabolic syndrome พบผู้ป่วยร้อยละ 48.6 มีภาวะ metabolic syndrome โดยส่วนใหญ่พบในเพศหญิง (ร้อยละ 51.4) ภาวะดังกล่าวเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานในอนาคต ผู้ป่วยมีความดันเลือดขณะหัวใจบีบตัวเฉลี่ย 140.23 ± 16.22 มิลลิเมตรปรอท และระดับความดันเลือดขณะหัวใจคลายตัวเฉลี่ย 85.57 ± 10.11 มิลลิเมตรปรอท ทั้งสองค่าพบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่รับประทานยาลดความดันโลหิตเพื่อควบคุมระดับความดันเลือดอยู่ ทำให้ระดับความดันเลือดเฉลี่ยของผู้ป่วยอยู่ในเกณฑ์ปกติดังกล่าว อย่างไรก็ตาม พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีความดันเลือดเฉลี่ยขณะหัวใจบีบตัวสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เนื่องจากผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันเลือดสูงและไม่สามารถควบคุมความดันเลือดได้ตามเกณฑ์ที่กำหนด ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีจำนวนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน (ร้อยละ 45.7 และ 31.4; $p = 0.220$ ตามลำดับ) จึงทำให้ระดับความดันเลือดเฉลี่ยขณะหัวใจบีบตัวสูงกว่าดังกล่าว

พบผู้ป่วยจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 8.6) ปัจจุบันยังคงสูบบุหรี่ และอีก 12 ราย (ร้อยละ 17.1) ยังคงดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ ซึ่งการสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ปัจจุบันองค์กรต่างๆ ได้มีการรณรงค์ให้ประชาชนลดหรือเลิกสูบบุหรี่ ทั้งนี้เพื่อประโยชน์ของตัวผู้สูบเองและบุคคลรอบข้างที่ได้รับผลกระทบจากการต้องดมควันบุหรี่ด้วย

ตารางที่ 25 ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย (สัปดาห์ที่ 0)

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)			χ^2	P value
	5 มก.วันละครึ่ง	10 มก.วันเว้นวัน	รวม		
	(N = 35)	(N = 35)	(N = 70)		
เพศ					
ชาย	15 (42.9)	18 (51.4)	33 (47.1)	0.516	0.473 ^a
หญิง	20 (57.1)	17 (48.6)	37 (52.9)		
อายุ (ปี)				7.371	0.118 ^a
<40	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (2.9)		
40-49	1 (2.9)	4 (11.4)	5 (7.1)		
50-59	18 (51.4)	12 (34.3)	30 (42.9)		
60-69	12 (34.3)	16 (45.7)	28 (40.0)		
70	4 (11.4)	1 (2.9)	5 (7.1)		
สิทธิการรักษาพยาบาล				4.352	0.114 ^a
เบิกได้	27 (77.1)	28 (80.0)	55 (78.6)		
ชำระเงินเอง	8 (22.9)	4 (11.4)	12 (17.1)		
ประกันสังคม	0 (0.0)	3 (8.6)	3 (4.3)		
อาชีพ				2.432	0.876 ^a
รับราชการ	11 (31.4)	7 (20.0)	18 (25.7)		
รับจ้าง	3 (8.6)	3 (8.6)	6 (8.6)		
แม่บ้าน	7 (20.0)	8 (22.9)	15 (21.4)		
ธุรกิจส่วนตัว	10 (28.6)	10 (28.6)	20 (28.6)		
ข้าราชการบำนาญ	1 (2.9)	2 (5.7)	3 (4.3)		
รัฐวิสาหกิจ	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.4)		
อื่นๆ	3 (8.6)	4 (11.4)	7 (10.0)		
ประวัติการแพ้ยา				0.729	0.673 ^b
แพ้ยา	2 (5.7)	4 (11.4)	6 (8.6)		
ไม่แพ้ยา	33 (94.3)	31 (88.6)	64 (91.4)		

ตารางที่ 25 ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย (ต่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)			χ^2	P value
	5 มก.วันละครั้ง (N = 35)	10 มก.วันเว้นวัน (N = 35)	รวม (N = 70)		
ประวัติการเจ็บป่วย					
โรคความดันโลหิตสูง	34 (97.1)	29 (82.9)	63 (90.0)	3.968	0.106 ^b
โรคหลอดเลือดหัวใจ	9 (25.7)	14 (40.0)	23 (32.9)	1.619	0.203 ^a
โรคเบาหวาน	9 (25.7)	9 (25.7)	18 (25.7)	0.000	1.000 ^a
โรคหลอดเลือดสมอง	1 (2.9)	0 (0.0)	1(1.4)	1.014	1.000 ^b
อื่นๆ*	6 (17.1)	2 (5.7)	8 (11.4)	2.258	0.259 ^b
ดัชนีมวลกาย (กก./ม²)					
< 18.5 (ต่ำกว่าเกณฑ์)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.134	0.769 ^a
18.5-22.9 (เหมาะสม)	4 (11.4)	5 (14.3)	9 (12.9)		
23.0-24.9 (น้ำหนักเกิน)	9 (25.7)	10 (28.6)	19 (27.1)		
25.0-29.9 (อ้วน ระดับ I)	19 (54.3)	15 (42.8)	34 (48.6)		
≥ 30.0 (อ้วน ระดับ II)	3 (8.6)	5 (14.3)	8 (11.4)		
เส้นรอบวงระดับเอว (นิ้ว)					
เพศชาย > 36 นิ้ว	2 (5.7)	2 (5.7)	4 (5.7)	0.000	1.000 ^b
เพศหญิง > 32 นิ้ว	9 (25.7)	6 (17.1)	15 (21.4)	0.764	0.382 ^a
ภาวะ metabolic syndrome					
มี	21 (60.0)	13 (37.1)	34 (48.6)	3.660	0.056 ^a
ไม่มี	14 (40.0)	22 (62.9)	36 (51.4)		
ปัจจุบันสูบบุหรี่					
สูบ	1 (2.9)	5 (14.3)	6 (8.6)	2.917	0.198 ^b
ไม่สูบ	34 (97.1)	30 (85.7)	64 (91.4)		
ประวัติการดื่มสุรา					
ดื่ม	6 (17.1)	6 (17.1)	12 (17.1)	0.000	1.000 ^a
ไม่ดื่ม	29 (82.9)	29 (82.9)	58 (82.9)		

- ^a จำนวนของผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ Chi-Square test
- ^b จำนวนของผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ Fisher's Exact test
- * ประสิทธิภาพเจ็บป่วยอื่นๆ ได้แก่ โรคกระเพาะอาหารอักเสบ โรคเก๊าท์ โรคภูมิแพ้

ตารางที่ 26 ผลการตรวจร่างกายพื้นฐานของตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย(สัปดาห์ที่ 0)

ปัจจัยเสี่ยง	ค่าเฉลี่ย (SD) [†] (ค่าสูงสุด, ค่าต่ำสุด)			t value	P value
	5 มก.วันละครั้ง (N = 35)	10 มก.วันเว้นวัน (N = 35)	รวม (N = 70)		
อายุเฉลี่ย (ปี)	59.7 (6.7) (48, 70)	56.8 (10.8) (23, 70)	60.55 (11.1) (23, 70)	1.356	0.180
น้ำหนัก (กก.)	67.18 (7.86) (49, 83.1)	69.34 (11.14) (48.9, 99.2)	68.26 (9.63) (48.9, 99.2)	-0.939	0.351
ส่วนสูง (ม.)	1.59 (0.08) (1.48, 1.73)	1.62 (0.08) (1.50, 1.77)	1.61 (0.08) (1.48, 1.77)	-1.716	0.091
ดัชนีมวลกาย (กก./ม ²)	26.57 (2.98) (21.0, 34.8)	26.31 (3.89) (19.6, 36.4)	26.44 (3.45) (19.6, 36.4)	0.313	0.756
เส้นรอบวงระดับเอว (นิ้ว)	32.71 (2.23) (29, 38)	32.56 (3.24) (23, 41)	32.64 (2.76) (23, 41)	0.236	0.814
ความดันเลือดขณะหัวใจบีบตัว (มิลลิเมตรปรอท)	144.06 (15.85) (110, 180)	136.40 (15.88) (110, 180)	140.23 (16.22) (110, 180)	2.019	0.047*
ความดันเลือดขณะหัวใจคลายตัว (มิลลิเมตรปรอท)	87.03 (9.38) (70, 100)	84.11 (10.71) (70, 110)	85.57 (10.11) (70, 110)	1.210	0.230

SD = standard deviation

[†] ใช้สถิติ independent t-test เปรียบเทียบ mean \pm SD ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha \leq 0.05$

ตารางที่ 27 แสดงรายการยาแต่ละชนิดที่ผู้ป่วยใช้ร่วม พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาแต่ละชนิดไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ($p > 0.05$ ทั้งหมด) พบว่ายาส่วนใหญ่ที่ผู้ป่วยได้รับ เป็นกลุ่มยาลดความดันโลหิต ได้แก่ ยา HCTZ (ร้อยละ 44.3) amlodipine (ร้อยละ 25.7) metoprolol และ enalapril (ร้อยละ 24.3; ทั้ง 2 ชนิด) นอกจากนั้นยังได้รับยารักษาโรคเบาหวาน และยายับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดร่วมด้วย สำหรับยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับร่วม ได้แก่ ยารักษาโรคทางเดินอาหาร ยาขับกรดยูริก และวิตามินเป็นต้น โดยผู้ป่วยแต่ละรายที่เข้าร่วมการวิจัย ไม่มีการเปลี่ยนแปลงยาแต่ละชนิดที่ใช้ร่วมระหว่างการวิจัย

ตารางที่ 28 จำแนกผู้ป่วยตามลักษณะปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจ พบว่าโรคความดันเลือดสูง เป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบมากที่สุดถึงร้อยละ 90 รองลงมา คือ ปัจจัยเสี่ยงด้านอายุ ร้อยละ 40 ผลดังกล่าวแม้จะมีความขัดแย้งกับผลการศึกษาของซุติพรและศรัญญาพร ซึ่งพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่พบมากที่สุดคืออายุ (ร้อยละ 86.4 - 93.8) รองลงมาคือโรคความดันเลือดสูง (ร้อยละ 71.2 - 75.0) อาจเนื่องมาจากการเก็บข้อมูลในการวิจัยครั้งนี้ ทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วย ณ แผนกอายุกรรม ซึ่งตรวจรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นหลัก จึงพบผู้ป่วยโรคความดันเลือดสูงจำนวนมาก นอกจากนั้นยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ อีก ได้แก่ ประวัติการสูบบุหรี่ ระดับ HDL-C และประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคหัวใจและเสียชีวิตก่อนวัยอันควร ปัจจัยเสี่ยงทั้งหมดดังกล่าว เป็นสิ่งที่ต้องนำมาประเมินเพื่อหาแนวทางในการลดระดับไขมันในเลือดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายต่อไป

เมื่อจำแนกผู้ป่วยตามความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจ ตารางที่ 28 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 54.3 จัดอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (ได้แก่ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ โรคเบาหวาน และผู้ที่มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี มากกว่าร้อยละ 20) ระดับ LDL-C เป้าหมายของผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ ต่ำกว่า 100 มก./ดล. สำหรับ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลางและความเสี่ยงต่ำ พบร้อยละ 27.1 และ 18.6 ตามลำดับ การจำแนกผู้ป่วยตามความเสี่ยงดังกล่าวเพื่อกำหนดเป้าหมายของการลดระดับ LDL-C ในผู้ป่วยแต่ละรายตามที่ NCEP-ATP III กำหนด

ตารางที่ 27 รายการยาแต่ละชนิดที่ผู้ป่วยใช้ร่วม (สัปดาห์ที่ 0)

ยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วม	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)			χ^2	P value
	5 มก.วันละครั้ง (N = 35)	10 มก.วันเว้นวัน (N = 35)	รวม (N = 70)		
Enalapril	9 (25.7)	8 (22.9)	17 (24.3)	0.078	0.780
Imidapril	3 (8.6)	2 (5.7)	5 (7.1)	0.215	1.000
Ramipril	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	0.000	1.000
Amlodipine	10 (28.6)	8 (22.9)	18 (25.7)	0.299	0.584
Manidipine	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	1.014	1.000
Valsatan/HCTZ	4 (11.4)	3 (8.6)	7 (10.0)	0.159	1.000
Metoprolol	10 (28.6)	7 (20.0)	17 (24.3)	0.699	0.403
Propranolol	1 (2.9)	2 (5.7)	3 (4.3)	0.348	1.000
Atenolol	4 (11.4)	1 (2.9)	5 (7.1)	1.938	0.356
Losartan	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (2.9)	2.059	0.493
Losartan/HCTZ	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	1.014	1.000
Diltiazem	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	0.000	1.000
HCTZ	18 (51.4)	13 (37.1)	31 (44.3)	1.447	0.229
Amiloride/HCTZ	3 (8.6)	4 (11.4)	7 (10.0)	0.159	1.000
Furosemide	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)	0.000	1.000
Baby aspirin	10 (28.6)	10 (28.6)	20 (28.6)	0.000	1.000
Cardiprin ASA	1 (2.9)	3 (8.6)	4 (5.7)	1.061	0.614
Isosorbide-5-mononitrate	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	1.014	1.000
Isosorbide dinitrate	3 (8.6)	1 (2.9)	4 (5.7)	1.061	0.614
Cardil SR	2 (5.7)	1 (2.9)	3 (4.3)	0.348	1.000
Glipizide	6 (17.1)	4 (11.4)	10 (14.3)	0.467	0.495
Metformin	8 (22.9)	6 (17.1)	14 (20.0)	0.357	0.550
Pioglitazone	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.4)	1.014	1.000

ตารางที่ 27 รายการยาแต่ละชนิดที่ผู้ป่วยใช้ร่วม (ต่อ)

ยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วม	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)			χ^2	P value ^a
	5 มก.วันละครั้ง (N = 35)	10 มก.วันเว้นวัน (N = 35)	รวม (N = 70)		
B1-6-12	7 (20.0)	3 (8.6)	10 (14.3)	1.867	0.172
Folic	3 (8.6)	4 (11.4)	7 (10.0)	0.159	1.000
Allopurinol	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (2.9)	2.059	0.493
Gastrointestinal drugs [*]	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (2.9)	2.059	0.493
Antidepressant [♠]	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (2.9)	2.059	0.493
NSAIDs [♥]	3 (8.6)	0 (0.0)	3 (4.3)	3.134	0.239
Other drugs [♣]	2 (5.7)	2 (5.7)	4 (5.7)	0.000	1.000

^a จำนวนยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วมแต่ละชนิดเทียบกับยาอื่นที่เหลือ ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-Square test และ Fisher's Exact test

^{*} Gastrointestinal drugs include ranitidine (N = 1), omeprazole (N = 1), simethicone (N = 1)

[♠] Antidepressant include alprazolam (N = 2)

[♥] NSAIDs include meloxicam (N = 1), celecoxib (N = 2)

[♣] Other drugs include pseudoephedrine (N = 1), cetirizine (N = 1), foliamin (N = 1), vialril (N = 1)

ตารางที่ 28 ปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตามเกณฑ์ของ NCEP-ATP III
(สัปดาห์ที่0)

ปัจจัยเสี่ยง	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)			χ^2	P value
	5มก.วันละครั้ง (N = 35)	10มก.วันเว้นวัน (N = 35)	รวม (N = 70)		
ปัจจัยเสี่ยงหลัก					
อายุ*	15 (42.9)	14 (40.0)	29 (41.4)	0.059	0.808 ^a
ความดันเลือดสูง [▲]	34 (97.1)	29 (82.9)	63 (90.0)	3.968	0.106 ^b
ปัจจุบันสูบบุหรี่	1 (2.9)	5 (14.3)	6 (8.6)	2.917	0.198 ^b
ประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจ [♥]	5 (14.3)	4 (11.4)	9 (12.9)	0.128	1.000 ^b
HDL-C น้อยกว่า 40 มก./ดล.	6 (17.1)	4 (11.4)	10 (14.3)	0.467	0.495 ^a
HDL-C มากกว่า 60 มก./ดล. [*]	7 (20.0)	7 (20.0)	14 (20)	0.000	1.000 ^a
การจำแนกตามความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ					
High risk: CHD or CHD risk equivalents [†]	18 (51.4)	20 (57.1)	38 (54.3)	0.230	0.631 ^a
Moderate risk: ≥ 2 Risk Factors	9 (25.7)	10 (28.6)	19 (27.1)	0.072	0.788 ^a
Low risk: 0 –1 Risk Factor	8 (22.9)	5 (14.3)	13 (18.6)	0.850	0.356 ^a

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

[†] CHD risk equivalents eg. peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, symptomatic carotid artery disease, diabetes and 10-year risk > 20%

* อายุ เพศชาย ≥ 45 ปี เพศหญิง ≥ 55 ปี

[▲] มีความดันเลือดสูง (BP $\geq 140/90$ มิลลิเมตรปรอท) หรือรับประทานยาลดความดันเลือดสูง

[♥] ประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดและเสียชีวิตด้วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายในผู้ชายที่เป็นญาติสายตรงก่อนอายุ 55 ปี หรือในผู้หญิงที่เป็นญาติสายตรงก่อนอายุ 65 ปี ^{*} ปัจจัยเสี่ยงเชิงลบ

^a จำนวนของผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ Chi-Square test

^b จำนวนของผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ Fisher's Exact test

การเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ใช้สถิติ Chi-Square test และ Fisher's Exact test สำหรับเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานในด้าน เพศ อายุ อาชีพ สิทธิการรักษาพยาบาล ประวัติการเจ็บป่วย จำนวนยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วม ประวัติการแพ้ยา จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะ metabolic syndrome จำนวนผู้ป่วยแบ่งตามค่าดัชนีมวลกายและเส้นรอบวงระดับเอว ประวัติการสูบบุหรี่และดื่มสุรา และจำนวนผู้ป่วยจำแนกตามปัจจัยเสี่ยงและความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ($p > 0.05$; ทุกค่า) สำหรับข้อมูลผลการตรวจร่างกายพื้นฐาน ได้แก่ ค่าเฉลี่ยของ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง เส้นรอบวงระดับเอว ดัชนีมวลกาย ความดันเลือดขณะหัวใจบีบตัวและคลายตัว ใช้สถิติ independent t-test ในการเปรียบเทียบข้อมูลดังกล่าว พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มเช่นกัน ($p > 0.05$; ทุกค่า) ยกเว้นค่าความดันเลือดเฉลี่ยขณะหัวใจบีบตัว ในผู้ป่วยที่ได้รับยา 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีค่าสูงกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (144.06 ± 15.85 และ 136.40 ± 15.88 ตามลำดับ ; $p = 0.047$) สาเหตุเนื่องมาจาก ผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีจำนวนผู้ป่วยโรคความดันเลือดสูงที่ไม่สามารถควบคุมระดับความดันเลือดได้ตามเกณฑ์ที่กำหนดมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน (ร้อยละ 45.7 และ 31.4; $p = 0.220$) จึงทำให้ค่าความดันเลือดเฉลี่ยขณะหัวใจบีบตัวสูงกว่าดังกล่าว

ตารางที่ 29 แสดงข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 70 ราย การเปรียบเทียบข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน วิเคราะห์โดยใช้สถิติ independent t-test ในการเปรียบเทียบระดับน้ำตาลในเลือด คอเลสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ HDL-C, LDL-C, AST, ALT, CK และ S_{Cr} ผลการวิเคราะห์ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ($p > 0.05$; ทุกค่า)

จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่า ระดับคอเลสเตอรอลรวมพื้นฐานมีค่าเฉลี่ย 261.70 ± 32.18 มก./ดล. ค่าดังกล่าวสูงกว่าระดับคอเลสเตอรอลรวมเฉลี่ยจากผลการศึกษาของชุดิพรเล็กน้อย (248.86 ± 35.32 มก./ดล.) โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน มีระดับคอเลสเตอรอลรวมเฉลี่ย 262.31 ± 37.96 และ 261.09

± 25.69 มก./ดล. ตามลำดับ ($p = 0.874$) ระดับคอเลสเตอรอลรวมดังกล่าวมีค่าสูงกว่าเกณฑ์ที่ NCEP-ATP III กำหนด ซึ่งระดับที่เหมาะสมคือไม่เกิน 200 มก./ดล.

ในส่วนของระดับ HDL-C พื้นฐาน มีค่าเฉลี่ยคือ 52.03 ± 13.64 มก./ดล. ระดับ HDL-C ดังกล่าวมีผลเหมือนกับระดับ HDL-C ของผู้ป่วยภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงจากผลการศึกษาของซุติพร (52.66 ± 15.96 มก./ดล.) เมื่อพิจารณาจากเกณฑ์ที่ NCEP-ATP III กำหนด ระดับ HDL-C เฉลี่ยดังกล่าวจัดอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีระดับ HDL-C เฉลี่ย 51.57 ± 13.75 มก./ดล. ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน มีระดับ HDL-C เฉลี่ย 52.49 ± 13.70 มก./ดล. ($p = 0.781$)

สำหรับผลการตรวจระดับไตรกลีเซอไรด์พื้นฐาน ไม่พบความแตกต่างของระดับไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ยระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน (179.40 ± 77.09 และ 157.11 ± 83.51 มก./ดล. ตามลำดับ; $p = 0.250$) ระดับไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมดคือ 168.26 ± 80.57 มก./ดล. ซึ่งสูงกว่าระดับไตรกลีเซอไรด์จากผลการศึกษาของซุติพร (153.29 ± 76.50 มก./ดล.) ค่าดังกล่าวค่อนข้างสูงกว่าเกณฑ์ที่ NCEP-ATP III กำหนด ระดับไตรกลีเซอไรด์ที่เหมาะสมควรน้อยกว่า 150 มก./ดล.

จากผลการตรวจระดับ LDL-C ซึ่งเป็นเป้าหมายหลักในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงพบว่า ระดับ LDL-C เฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมดคือ 176.00 ± 32.15 มก./ดล. ผลดังกล่าวมีค่าเช่นเดียวกับระดับ LDL-C จากผลการศึกษาของซุติพร (176.03 ± 31.92 มก./ดล.) ระดับ LDL-C พื้นฐานที่วัดได้จัดอยู่ในระดับที่สูงกว่าเกณฑ์ปกติที่ NCEP-ATP III กำหนด ซึ่งระดับ LDL-C ที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายนั้น ขึ้นอยู่กับการจำแนกผู้ป่วยตามระดับความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ พบว่าไม่มีความแตกต่างของระดับ LDL-C เฉลี่ย ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ($p = 0.791$) โดยระดับ LDL-C เฉลี่ยของทั้ง 2 กลุ่มคือ 174.97 ± 35.96 และ 177.03 ± 28.33 มก./ดล. ตามลำดับ

ตารางที่ 29 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย(สัปดาห์ที่ 0)

ข้อมูล	ค่าเฉลี่ย (SD) [♥] (ค่าสูงสุด, ค่าต่ำสุด)			t value	p value ^a
	5 มก. วันละครึ่ง (N = 35)	10 มก. วันเว้นวัน (N = 35)	รวม (N = 70)		
TC (mg/dL) [†]	262.31 ± 37.96 (201, 338)	261.09 ± 25.69 (219, 330)	261.70 ± 32.18 (201, 338)	0.159	0.874
HDL-C (mg/dL)	51.57 ± 13.75 (29, 83)	52.49 ± 13.70 (34, 96)	52.03 ± 13.64 (29, 96)	-0.279	0.781
TG (mg/dL) [†]	179.40 ± 77.09 (49, 390)	157.11 ± 83.51 (41, 365)	168.26 ± 80.57 (41, 390)	1.160	0.250
LDL-C (mg/dL) [†]	174.97 ± 35.96 (110, 249)	177.03 ± 28.33 (124, 255)	176.00 ± 32.15 (110, 255)	-0.266	0.791
FBS (mg/dL) ^{††}	110.51 ± 29.60 (80, 187)	99.89 ± 18.42 (79, 168)	105.20 ± 25.05 (79, 187)	1.804	0.087
AST (IU/L) ^{††}	28.63 ± 12.83 (14, 65)	23.40 ± 5.92 (15, 36)	26.01 ± 10.26 (14, 65)	2.189	0.190
ALT (IU/L)	32.23 ± 18.96 (12, 85)	25.20 ± 10.92 (6, 47)	28.71 ± 15.76 (6, 85)	1.900	0.062
CK (IU/L)	111.37 ± 41.10 (25, 206)	123.77 ± 54.14 (36, 238)	117.57 ± 48.12 (25, 238)	-1.079	0.284
S _{Cr} (mg/dL)	0.84 ± 0.25 (0.37, 1.50)	0.83 ± 0.22 (0.42, 1.30)	0.84 ± 0.23 (0.37, 1.50)	0.216	0.830

SD = standard deviation; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol; TG = triglyceride; FBS = fasting blood sugar; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; CK = creatinine kinase

[†] median of TC 5 mg OD = 260.00, 10 mg AD = 257.00, All case = 259.50; median of TG 5 mg OD = 167.00, 10 mg AD = 126.00, All case = 143.00; median of LDL-C 5 mg OD = 175.00, 10 mg AD = 174.00, All case = 174.50

- †† median of FBS 5 mg OD = 101.00, 10 mg AD = 96.00, All case = 98.00; median of AST 5 mg OD = 23.00, 10 mg AD = 23.00, All case = 23.00
- ♥ TC, HDL-C, TG, LDL-C, ALT, CK and Cr performed by mean \pm SD (normal distribution); FBS and AST performed by median (non-normal distribution);
- ^a ใช้สถิติ independent t-test เปรียบเทียบ mean \pm SD ของ TC, HDL-C, TG, LDL-C, ALT, CK และ serum Cr และ ใช้สถิติ Mann-Whitney U test เปรียบเทียบ mean \pm SD ของ FBS และ AST ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ พบว่าผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดเฉลี่ย 105.20 ± 25.05 มก./ดล. โดยระดับน้ำตาลในเลือดเฉลี่ยระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ไม่แตกต่างกัน (110.51 ± 29.60 และ 99.89 ± 18.42 มก./ดล.; $p = 0.087$) นอกจากนั้นได้ตรวจวัดระดับ AST, ALT, CK และ S_{Cr} ซึ่งการตรวจดังกล่าว เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย พบระดับ AST และ ALT มีค่าเฉลี่ย 26.01 ± 10.26 และ 28.71 ± 15.76 IU/L ตามลำดับ ผลดังกล่าวมีค่าใกล้เคียงกับระดับ AST และ ALT จากผลการศึกษาของซุติพร (24.08 ± 9.89 และ 26.86 ± 17.04 IU/L ตามลำดับ) ระดับ AST เฉลี่ยในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน (28.63 ± 12.83 และ 23.40 ± 5.92 IU/L ตามลำดับ) ในขณะที่ระดับ ALT ในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง ก็มีค่าเฉลี่ยสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เช่นกัน (32.23 ± 18.96 และ 25.20 ± 10.92 IU/L ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม ระดับ AST และ ALT ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.190$, AST และ $p = 0.062$, ALT)

ระดับ CK พื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดเฉลี่ย 117.57 ± 48.12 IU/L โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีระดับ CK เฉลี่ย 111.37 ± 41.10 IU/L ค่าดังกล่าวต่ำกว่าเล็กน้อยเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ที่มีระดับ CK เฉลี่ย 123.77 ± 54.14 IU/L อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่ม ($p = 0.284$) เช่นเดียวกัน เมื่อตรวจระดับ S_{Cr} พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ($p = 0.830$) ระดับ S_{Cr} เฉลี่ยของทั้ง 2 กลุ่มคือ 0.84 ± 0.25 และ 0.83 ± 0.22 มก./ดล. ตามลำดับ ระดับ S_{Cr} ของผู้ป่วยทั้งหมดเฉลี่ย 0.84 ± 0.23 มก./ดล.

2. ผลการศึกษาประสิทธิผลการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือด ในผู้ป่วยรายเดียวกัน ก่อนและหลังได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

การเปรียบเทียบผลการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ย ในผู้ป่วยรายเดียวกัน ก่อนและหลังได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เมื่อผู้ป่วยรับประทานยาครบ 4 สัปดาห์ วิเคราะห์โดยใช้สถิติ paired t-test

ผลการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ (ตารางที่ 30) พบว่าระดับคอเลสเตอรอลรวม ระดับไตรกลีเซอไรด์และระดับ LDL-C ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐาน โดยระดับคอเลสเตอรอลรวมลดลงจาก 261.70 ± 32.18 มก./ดล. เหลือ 187.71 ± 38.97 มก./ดล. ($p < 0.001$) ในขณะที่ระดับไตรกลีเซอไรด์ลดลงจาก 168.26 ± 80.57 มก./ดล. เหลือ 135.41 ± 66.21 มก./ดล. ($p < 0.001$) และระดับ LDL-C ลดลงจาก 176.00 ± 32.15 มก./ดล. เหลือ 104.54 ± 34.95 มก./ดล. ($p < 0.001$) ในส่วนของระดับ HDL-C พบว่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐาน โดยเพิ่มขึ้นจาก 52.03 ± 13.64 มก./ดล. เป็น 56.26 ± 13.60 มก./ดล. ($p < 0.001$)

ผลเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน (ตารางที่ 31) พบว่าเมื่อผู้ป่วยรับประทานยาครบ 4 สัปดาห์ ระดับคอเลสเตอรอลรวมลดลงจาก 261.70 ± 32.18 มก./ดล. เหลือ 193.54 ± 39.88 มก./ดล. ระดับไตรกลีเซอไรด์ลดลงจาก 168.26 ± 80.57 มก./ดล. เหลือ 140.53 ± 68.62 มก./ดล. และระดับ LDL-C ลดจาก 176.00 ± 32.15 มก./ดล. เหลือเพียง 111.30 ± 35.05 มก./ดล. ซึ่งระดับไขมันทั้ง 3 ชนิดดังกล่าว ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐาน ($p < 0.001$ ทั้งหมด) อย่างไรก็ตามระดับ HDL-C ที่สัปดาห์ที่ 4 เพิ่มขึ้นจากระดับไขมันพื้นฐานเพียงเล็กน้อย แต่ไม่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.076$) โดยระดับ HDL-C เพิ่มขึ้นจาก 52.03 ± 13.64 มก./ดล. เป็น 53.83 ± 14.46 มก./ดล. ระดับไขมันที่เปลี่ยนแปลงดังกล่าวมีค่าเช่นเดียวกับผลการศึกษาของชุดิพร ที่พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ระดับคอเลสเตอรอลรวม ระดับไตรกลีเซอไรด์ และระดับ LDL-C ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐาน ($p < 0.001$ ทั้งหมด) ในขณะที่ระดับ HDL-C เพิ่มขึ้นจากระดับไขมันพื้นฐาน แต่ไม่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.114$) เช่นกัน

ตารางที่ 30 ผลการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ (N = 70)

ชนิดไขมันในเลือด	95% CI (df)	ค่าเฉลี่ย \pm SD (ค่าต่ำสุด, ค่าสูงสุด)		t value	p value [†]
		สัปดาห์ที่ 0 (N = 70)	สัปดาห์ที่ 4 (N = 70)		
TC (mg/dL)	65.90-82.07 (69)	261.70 \pm 32.18 (201,338)	187.71 \pm 38.97 (111,294)	18.249	<0.001*
<i>Median</i>		259.50	187.50		
HDL-C (mg/dL)	(-6.35)-(-2.10) (69)	52.03 \pm 13.64 (29,96)	56.26 \pm 13.60 (26,89)	-3.968	<0.001*
<i>Median</i>		50.00	54.50		
TG (mg/dL)	20.32-45.37 (69)	168.26 \pm 80.57 (41,390)	135.41 \pm 66.21 (28,355)	5.232	<0.001*
<i>Median</i>		143.00	121.50		
LDL-C (mg/dL)	63.91-79.01 (69)	176.00 \pm 32.15 (110,255)	104.54 \pm 34.95 (27,220)	18.883	<0.001*
<i>Median</i>		174.50	101.50		

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol;

TG = triglyceride; SD = standard deviation

[†] ใช้สถิติ paired t-test เปรียบเทียบ mean \pm SD ของ ระดับ TC, HDL-C, TG และ LDL-C ระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 4

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha \leq 0.05$

ตารางที่ 31 ผลการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มก. วันเว้นวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ (N = 70)

ชนิดไขมันในเลือด	95% CI (df)	ค่าเฉลี่ย \pm SD (ค่าต่ำสุด,ค่าสูงสุด)		t value	P value [†]
		สัปดาห์ที่ 0 (N = 70)	สัปดาห์ที่ 4 (N = 70)		
TC (mg/dL)	60.60-75.72 (69)	261.70 \pm 32.18 (201,338)	193.54 \pm 39.88 (128,301)	17.983	<0.001*
<i>Median</i>		259.50	192.00		
HDL-C (mg/dL)	(-3.80)-(0.20) (69)	52.03 \pm 13.64 (29,96)	53.83 \pm 14.46 (27,93)	-1.800	0.076
<i>Median</i>		50.00	52.00		
TG (mg/dL)	12.77-42.68 (69)	168.26 \pm 80.57 (41,390)	140.53 \pm 68.62 (25,375)	3.699	<0.001*
<i>Median</i>		143.00	129.00		
LDL-C (mg/dL)	58.36-71.04 (69)	176.00 \pm 2.15 (110,255)	111.30 \pm 35.05 (44,226)	20.356	<0.001*
<i>Median</i>		174.50	110.00		

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol;

TG = triglyceride; SD = standard deviation

[†] ใช้สถิติ paired t-test เปรียบเทียบ mean \pm SD ของ ระดับ TC, HDL-C, TG และ LDL-C ระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 4

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha \leq 0.05$

3. ผลการศึกษาประสิทธิผลการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือด ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง เทียบกับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

ตารางที่ 32 แสดงร้อยละของระดับไขมันในเลือดที่ลดลง ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน หลังจากผู้ป่วยรับประทานยาโรซิวาสทาทินแต่ละวิธีเป็นระยะเวลาครบ 4 สัปดาห์ พบว่าร้อยละของระดับคอเลสเตอรอลรวมที่ลดลงระหว่างทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ($p = 0.095$) โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทินขนาด 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง สามารถลดระดับคอเลสเตอรอลรวมได้เฉลี่ยร้อยละ 28.20 ส่วนผู้ที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ลดระดับคอเลสเตอรอลรวมได้เฉลี่ยร้อยละ 26.13 ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาที่ผู้วิจัยเปรียบเทียบผลการลดระดับคอเลสเตอรอลรวมของยาโรซิวาสทาทินขนาด 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง เทียบกับยาหลอกและยาชนิดอื่นในกลุ่มสแตติน พบว่าสามารถลดระดับคอเลสเตอรอลรวมได้เฉลี่ยร้อยละ 28-34[52,57,59-62] รวมทั้งสอดคล้องกับผลการศึกษาของซุติพรที่พบว่า กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน สามารถลดระดับคอเลสเตอรอลรวมได้เฉลี่ยร้อยละ 28.08[29]

เปรียบเทียบผลการเปลี่ยนแปลงของระดับ HDL-C พบว่าระดับ HDL-C เพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 9.91 และ 4.45 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทินขนาด 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ตามลำดับ ผลการเพิ่มระดับ HDL-C ระหว่างทั้ง 2 กลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.01$) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ระดับ HDL-C ที่เพิ่มขึ้น สอดคล้องกับผลการศึกษาของซุติพรที่พบว่า กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน มีระดับ HDL-C เพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 5.79[29] นอกจากนั้นยังสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่ผู้วิจัยเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง เทียบกับยาหลอกและยาชนิดอื่นในกลุ่มสแตติน พบว่า ระดับ HDL-C เพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 2-13 เมื่อได้รับยาโรซิวาสทาทินขนาด 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง[52,57,59-62]

จากผลการตรวจระดับไตรกลีเซอไรด์ ไม่พบความแตกต่างของร้อยละระดับไตรกลีเซอไรด์ที่ลดลงระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทินขนาด 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ($p = 0.24$) ร้อยละของระดับไตรกลีเซอไรด์ที่ลดลงในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มคือ 15.32 และ 10.86 ตามลำดับ ผลดังกล่าวในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ใกล้เคียงกับผลการศึกษาของซุติพรที่พบว่า กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้เฉลี่ยร้อยละ 8.59[29] นอกจากนั้น ร้อยละระดับไตรกลีเซอไรด์ที่ลดลง

ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ยังสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่า ยาโรซิวาสทาตินขนาด 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง สามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้เฉลี่ยร้อยละ 12-35 [52,57,59-62]

เปรียบเทียบผลของระดับ LDL-C ซึ่งเป็นเป้าหมายหลักในการรักษา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาตินขนาด 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาติน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.03$) ร้อยละของระดับ LDL-C ที่ลดลงในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม คิดเป็น 40.77 และ 36.98 ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาของซุติพรที่รายงานว่า ระดับ LDL-C ลดลงเฉลี่ยร้อยละ 38.83 เมื่อผู้ป่วยได้รับยาโรซิวาสทาติน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน [29] นอกจากนี้ในการศึกษาก่อนหน้าที่มีผู้วิจัยเปรียบเทียบประสิทธิภาพการลดระดับ LDL-C ของยาโรซิวาสทาติน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง เทียบกับยาหลอกและยาชนิดอื่นในกลุ่มสแตติน พบว่าโรซิวาสทาตินขนาด 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง สามารถลดระดับ LDL-C ได้เฉลี่ยร้อยละ 39-47 [52,57,59-62] จะเห็นได้ว่าผลการศึกษาในครั้งนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาติน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ผลการลดระดับ LDL-C ใกล้เคียงกับผลการศึกษาดังกล่าวเช่นกัน

ตารางที่ 32 เปรียบเทียบร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา
 ไรซัวสทาติน 5 มก. วันละครั้ง และ 10 มก. วันเว้นวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ (N = 70)

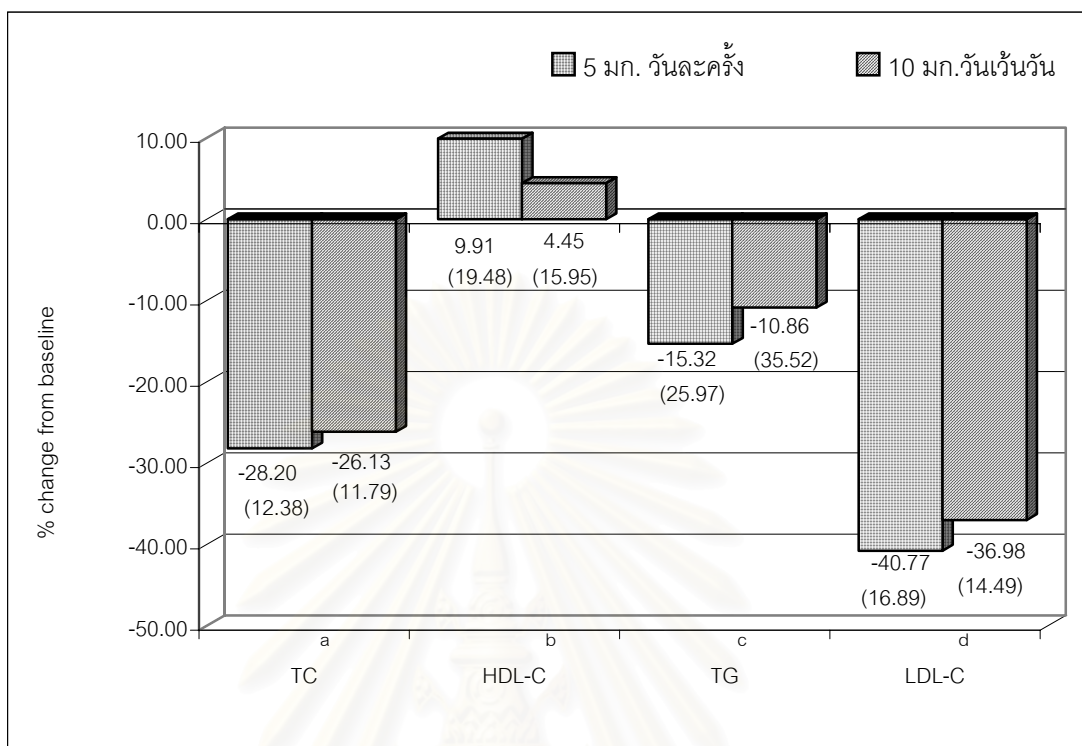
ชนิด ไขมันใน เลือด	95% CI (df)	ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง ระดับไขมันในเลือด \pm SD (ค่าต่ำสุด, ค่าสูงสุด)		t value	p value [†]
		5 มก. วันละครั้ง (N = 70)	10 มก. วันเว้นวัน (N = 70)		
TC (mg/dL)	(-3.69) - 4.51 (69)	-28.20 \pm 12.38 (-58.39, -3.15)	-26.13 \pm 11.79 (-48.59, 9.56)	1.693	0.095
<i>Median</i>		-28.48	-26.62		
HDL-C (mg/dL)	(-9.57) - (-1.35) (69)	9.91 \pm 19.48 (-28.33, 70.73)	4.45 \pm 15.95 (-34.15, 43.90)	-2.652	0.010*
<i>Median</i>		7.78	4.25		
TG (mg/dL)	(-3.11) -12.04 (69)	-15.32 \pm 25.97 (-65.85, 71.13)	-10.86 \pm 35.52 (-60.91, 120.60)	1.176	0.244
<i>Median</i>		-15.71	-19.56		
LDL-C (mg/dL)	0.37 - 7.20 (69)	-40.77 \pm 16.89 (-82.38, 0.00)	-36.98 \pm 14.49 (-67.22, 1.09)	2.212	0.030*
<i>Median</i>		-41.52	-38.38		

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol;

TG = triglyceride; SD = standard deviation

[†] ใช้สถิติ paired t-test เปรียบเทียบ mean \pm SD ของ ระดับ TC, HDL-C, TG และ LDL-C ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาไรซัวสทาติน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha \leq 0.05$



LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol;

TG = triglyceride; SD = standard deviation

(a) $p = 0.095$; (b) $p = 0.010$; (c) $p = 0.244$; (d) $p = 0.030$

รูปที่ 7 ร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือด (SD) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มก. วันละครั้ง และ 10 มก. วันเว้นวัน (N = 70)

4. ผลการศึกษาเปรียบเทียบร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III

การเปรียบเทียบร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนด ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน วิเคราะห์โดยใช้สถิติ McNemar χ^2 Test แสดงผลการศึกษาในตารางที่ 33 พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 70 ที่เข้าร่วมการศึกษาในครั้งนี้ สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนด โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง (ร้อยละ 70) และผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน (ร้อยละ 65.7) สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนดไม่แตกต่างกัน ($p = 0.549$) ผลดังกล่าวสอดคล้องกับผลการศึกษาของซุติพรที่พบว่า กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา

โรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายร้อยละ 70[29] นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้า ซึ่งพบว่ายาโรซิวาสทาทินขนาด 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายที่กำหนด ร้อยละ 64-88[52,57,59-62]

ตารางที่ 33 จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III (2001) เมื่อรับประทานยาแต่ละวิธีครบ 4 สัปดาห์

ความเสี่ยงของการเกิดโรค หลอดเลือดหัวใจ	จำนวนผู้ป่วยที่ลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์ (ร้อยละ)			χ^2	P value*
	จำนวนผู้ป่วยลดระดับ LDL-C ไม่ได้ตามเกณฑ์ (ร้อยละ)	5 mg. วันละครั้ง N = 35	10 mg. วันเว้นวัน N = 35		
High risk: CHD or CHD risk equivalents [†] (N=38)	12 (66.7) 6 (33.3)	9 (45.0) 11 (55.0)	21 (55.3) 17 (44.7)	12.880	0.727
Moderate risk : \geq 2 Risk Factors (N=19)	8 (88.9) 1 (11.1)	9 (84.2) 1 (15.8)	17 (89.5) 2 (10.5)	1.968	1.000
Low risk: 0 –1 Risk Factor (N=13)	7 (87.5) 1 (12.5)	4 (84.6) 1 (15.4)	11 (84.6) 2 (15.4)	13.000	1.000
Total	27 (70.0) 8 (30.0)	22 (65.7) 13 (34.3)	49 (70.0) 21 (30.0)	28.998	0.549

[†] CHD = coronary heart disease; CHD risk equivalents ได้แก่ peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, symptomatic carotid artery disease, diabetes and 10-year risk > 20%

* จำนวนของผู้ป่วยที่ลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ McNemar χ^2 Test

เมื่อจำแนกผู้ป่วยตามความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ สามารถแบ่งได้เป็น ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ความเสี่ยงปานกลางและความเสี่ยงต่ำ จากผู้ป่วยทั้งหมด 38 ราย ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง พบผู้ป่วย 21 ราย (ร้อยละ 55.3) สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนด ผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้งและ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนด ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 66.7 และ 45.0 ตามลำดับ; $p = 0.727$) ผลดังกล่าวสอดคล้องกับผลการศึกษาของซุติพรที่พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม

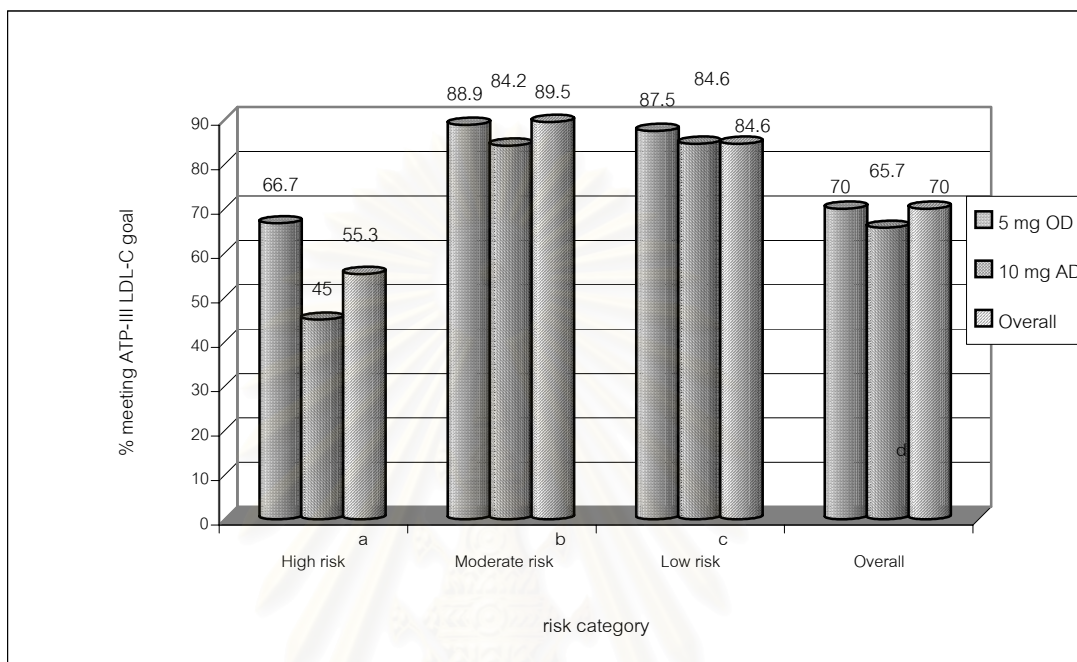
วันเว้นวัน สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายร้อยละ 50[29] นอกจากนั้นจากผลการศึกษาอื่นๆ[52,57,59-62] มีรายงานว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายร้อยละ 39-84 เมื่อได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง

สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลาง สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนด ร้อยละ 89.5 ไม่พบความแตกต่างของร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่กำหนด ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ($p = 1.000$) โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย ร้อยละ 88.9 และ ร้อยละ 84.2 ตามลำดับ ผลดังกล่าวใกล้เคียงกับผลการศึกษาของซุติพรที่พบว่า ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลางสามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย ร้อยละ 75 เมื่อได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน[29]

ในส่วนของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ ร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนด ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทินขนาด 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง (ร้อยละ 87.5) และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน (ร้อยละ 84.6) พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 1.000$) ผลการลดระดับ LDL-C ให้ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนด ในกลุ่มของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำสอดคล้องกับการศึกษาของ Shepherd[63] ที่รายงานว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายร้อยละ 91-95 เมื่อได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในขณะที่เดียวกันก็สอดคล้องกับผลการศึกษาของซุติพรที่พบว่า ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายร้อยละ 100 เมื่อได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน[29]

จากผลการศึกษานี้ จะเห็นได้ว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายต่ำกว่ากลุ่มอื่น อาจเนื่องมาจากภาวะโรคที่ผู้ป่วยเป็น เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคเบาหวาน รวมทั้งมีปัจจัยเสี่ยงสูงและไม่สามารถควบคุมได้ ในขณะที่ปัจจัยสำคัญอีกอย่าง คือ พฤติกรรมการดำเนินชีวิตที่ไม่เหมาะสม ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถลดระดับไขมันได้ตามเป้าหมายที่วางไว้ ดังนั้นจึงเป็นสิ่งสำคัญที่บุคลากรทางการแพทย์ โดยเฉพาะเภสัชกร ต้องช่วยดูแลและให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย ในการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม โดยการควบคุมอาหาร ควบคุมน้ำหนัก ออกกำลังกายสม่ำเสมอและลดการสูบบุหรี่ รวมถึงคำแนะนำในการใช้ยาลดระดับ

ไขมันในเลือดชนิดต่างๆ เพื่อให้ผู้ป่วยมีความรู้และสามารถปฏิบัติตัวได้ถูกต้อง ซึ่งจะนำไปสู่การควบคุมระดับไขมันได้ตามเป้าหมายในผู้ป่วยแต่ละราย



High risk = CHD or CHD risk equivalents eg. peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, symptomatic carotid artery disease, diabetes and 10-year risk > 20%; Moderate risk = 2 risk factors (10-yr. risk < 20%); Low risk = 0–1 risk factor

(a) $p = 0.727$; (b) $p = 0.100$; (c) $p = 0.100$; (d) $p = 0.549$

รูปที่ 9 จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนด (N = 70)

5. ผลการศึกษาด้านความปลอดภัยและความร่วมมือในการใช้ยา

ตารางที่ 34 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโรซิวาสทาติน หลังจากที่ได้รับยาโรซิวาสทาติน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เป็นเวลาครบ 4 สัปดาห์ จากผลการตรวจพบสภาวะพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาติน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 5.7) ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ และผู้ป่วยอีก 5 ราย (ร้อยละ 7.1) ที่ได้รับยาโรซิวาสทาติน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ เช่นเดียวกัน นอกจากนี้ผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 1.4) ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะหลังได้รับยาโรซิวาสทาติน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน จากการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่เกิดขึ้น โดยใช้แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's Algorithm) ผลการประเมินอยู่ใน

ระดับเป็นไปได้ (possible) ผลการศึกษาที่สอดคล้องกับผลการศึกษาของซุติพร ที่พบว่าผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 2.5) ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ และอีก 5 ราย (ร้อยละ 12.5) ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ ผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างกัน (hematuria และ proteinuria; $p = 1.000$ ทั้งหมด)

ตารางที่ 34 จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (N = 70)

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)*			χ^2	P value ^a
	5 มก.วันละครั้ง	10 มก.วันเว้นวัน	รวม		
Dipstick-positive hematuria เท่ากับ 1	4 (5.7)	5 (7.1)	9 (12.8)	0.215	1.000
Dipstick-positive proteinuria เท่ากับ 1	0 (0.00)	1 (1.4)	1 (1.4)	1.014	1.000

^a จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ Fisher's Exact test

* ผู้ป่วย 1 ราย อาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มากกว่า 1 อย่าง

เมื่อสิ้นสุดการวิจัย ผู้ป่วย 3 ราย สามารถลดระดับไขมันได้ตามเป้าหมาย แพทย์ได้ให้ผู้ป่วยหยุดรับประทานยาและใช้วิธีการควบคุมอาหารพร้อมทั้งออกกำลังกายแทน สำหรับผู้ป่วยอีก 2 ราย ระดับไขมันลดลง แพทย์จึงเปลี่ยนยาเป็นซิมวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง และนัดตรวจระดับไขมันซ้ำทุก 3 เดือนในผู้ป่วยทุกราย การตรวจพบโปรตีนและเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะอาจพบได้เมื่อผู้ป่วยได้รับยาในขนาดสูงตั้งแต่ 40-80 มิลลิกรัม[66] สำหรับยาโรซิวาสทาทินขนาด 5 มิลลิกรัม มีรายงานการพบโปรตีนในปัสสาวะร้อยละ 0.5[67] แต่ผลการศึกษาครั้งนี้ พบโปรตีนและเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะร้อยละ 1.4 และ 12.8 ตามลำดับ ในระยะเวลาที่ได้รับยา 4 สัปดาห์ ซึ่งเป็นอัตราที่ค่อนข้างสูง สาเหตุอาจเกิดจากผู้ป่วยที่พบอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเป็นผู้ป่วยสูงอายุและเป็นเพศหญิง ซึ่งอาจมีโรคอื่นที่มีผลทำให้ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะได้ เช่นการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะซึ่งพบได้บ่อยในผู้หญิง รวมทั้งผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันเลือดสูง ซึ่งเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ตรวจพบโปรตีนและเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะได้ อย่างไรก็ตาม ควรมีการติดตามตรวจปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทินเป็นระยะๆ หรือเมื่อมีการปรับเปลี่ยนขนาดยาทุกครั้ง

นอกจากนั้น พบผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน แจ้งว่ามีอาการท้องผูก หลังจากรับประทานยาไปเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ จากการประเมินอาการไม่พึงประสงค์โดยใช้แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's Algorithm) ผลการประเมินอยู่ในระดับไม่น่าจะใช่ (doubtful) เกสซักรได้สอบถามอาการและให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยในการแก้ปัญหาดังกล่าว โดยให้ดื่มน้ำและรับประทานผักผลไม้เพิ่มมากขึ้น รวมทั้งเพิ่มการออกกำลังกาย โดยผู้ป่วยยังคงรับประทานยาโรซิวาสทาทินต่อไป หลังจากสอบถามผู้ป่วยถึงอาการดังกล่าวอีกครั้ง พบว่าไม่มีอาการท้องผูกอีก

ตารางที่ 35 แสดงผลการตรวจระดับเอนไซม์ AST, ALT และ CK เมื่อผู้ป่วยได้รับยาในแต่ละวิธีครบ 4 สัปดาห์ สำหรับการศึกษารุ่นนี้ ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อดับและกล้ามเนื้อ จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ไม่พบผู้ป่วยที่มีค่าเอนไซม์ระดับ AST, ALT หรือระดับ CK เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน มีระดับระดับ AST ไม่แตกต่างจากระดับพื้นฐาน ($p = 0.683$ และ 0.898 ตามลำดับ) ในขณะที่ระดับ ALT ในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เพิ่มขึ้นจากระดับพื้นฐาน แต่ไม่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.852$) ในส่วนของระดับ CK พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ระดับ CK เพิ่มขึ้นไม่แตกต่างจากระดับพื้นฐาน ($p = 0.222$) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง ระดับ CK เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากระดับพื้นฐาน ($P = 0.004$) แต่ระดับ CK ที่เพิ่มขึ้นยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ เมื่อเปรียบเทียบระดับ AST ALT และ CK ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน หลังผู้ป่วยรับประทานยาในแต่ละวิธีครบ 4 สัปดาห์ พบว่า ระดับ AST ALT และ CK ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ($p = >0.05$ ทั้งหมด) ผลการศึกษาดังกล่าวสอดคล้องกับผลการศึกษาของซุติพร ที่พบว่าไม่มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อดับและกล้ามเนื้อในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน โดยไม่พบผู้ป่วยที่มีค่าเอนไซม์ระดับ AST, ALT หรือระดับ CK เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ

อย่างไรก็ตาม การวิจัยครั้งนี้ไม่พบอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อดับและกล้ามเนื้อ อาจเนื่องมาจากการวิจัยใช้ระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยระยะสั้น การตรวจพบเอนไซม์ระดับเพิ่มขึ้นมักเกิดหลังจากได้รับยาอย่างน้อย 3 เดือน จึงควรมีการติดตามตรวจการทำงานของตับและเอนไซม์กล้ามเนื้อในช่วง 3 เดือนแรกหลังได้รับยา และตรวจเป็นระยะๆ ตามความเหมาะสมหรือเมื่อมีการปรับเพิ่มขนาดยาทุกครั้ง

ตารางที่ 35 ผลการตรวจระดับเอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อ เมื่อได้รับยาครบ 4 สัปดาห์ ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มก. วันละครั้ง และ 10 มก. วันเว้นวัน

ผล lab (ค่าปกติ)	Mean \pm SD, Median [@]		95% CI (df)	t value	P value ^B	Mean \pm SD, Median		95% CI (df)	t value	P value ^B
	5 mg วันละครั้ง					10 mg วันเว้นวัน				
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4				สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4			
AST (IU/L) (0-38)	26.01 \pm 10.26 (14,65)	26.10 \pm 8.63 (12,62)	(-1.63)-1.46 (69)	-0.111	0.683	26.01 \pm 10.26 (14,65)	26.10 \pm 11.86 (13,92)	(-2.82)-2.65 (69)	-0.062	0.898
Median	23	24				23	23			
ALT (IU/L) (0-38)	28.71 \pm 15.76 (6,85)	28.84 \pm 13.81 (7,83)	(-5.72)-2.72 (69)	-0.116	0.651	28.71 \pm 15.76 (6,85)	30.21 \pm 22.50 (7,154)	(-2.34)-2.08 (69)	-0.709	0.852
Median	24.5	25				24.5	24.5			
CK (IU/L) (0-190)	117.57 \pm 48.12 (25,238)	132.96 \pm 65.38 (39,370)	(-25.73)-(-5.04) (69)	-2.967	0.004*	117.57 \pm 48.12 (25,238)	125.50 \pm 72.76 (35,498)	(-20.77)-4.91 (69)	-1.232	0.222

AST = Aspartate aminotransferase, ALT = Alanine aminotransferase, CK = creatinine kinase, SD = standard deviation

[@] AST, ALT performed by median (non-normal distribution); CK performed by Mean \pm SD (normal distribution)

^B Mean \pm SD ของระดับ AST, ALT ระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 4 เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ Wilcoxon signed-rank test ; Mean \pm SD ของระดับ CK ระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 4 เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ Paired t-test

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha \pm 0.05$

ผลการศึกษาในด้านความร่วมมือในการรับประทานยา พบผู้ป่วย 2 ราย ที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน และอีก 1 ราย ที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง โทเรแจ้งให้ผู้วิจัยทราบว่าลืมรับประทานยา 1 วัน ผู้วิจัยได้แนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยาในวันถัดไป และรับประทานยาต่อไปจนหมด

ตารางที่ 36 แสดงร้อยละของผู้ป่วยตามจำนวนครั้งและระยะเวลาในการออกกำลังกายของผู้ป่วยที่ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอมากกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และระยะเวลาในการออกกำลังกายแต่ละครั้งมากกว่า 30 นาที พบ ร้อยละ 42.9 และ 37.1 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ตามลำดับ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทินทั้ง 2 กลุ่มออกกำลังกายครั้งละ 10-15 นาที มากกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 18.6 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร้อยละ 21.4 และผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ร้อยละ 22.9 ไม่ออกกำลังกายเลย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ออกกำลังกายโดยการเดิน เมื่อเปรียบเทียบร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับ HDL-C จากระดับพื้นฐาน ตามเวลาและจำนวนครั้งในการออกกำลังกาย ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม (ตารางที่ 37) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง สามารถเพิ่มระดับ HDL-C ได้มากกว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ในทุกรูปแบบของการออกกำลังกาย แต่ไม่แตกต่างกันมีนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษาครั้งนี้ ระยะเวลาและจำนวนครั้งในการออกกำลังกายของผู้ป่วย ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ HDL-C ของผู้ป่วยที่ได้รับการบริหารยาโรซิวาสทาทินทั้ง 2 วิธี

ตารางที่ 36 จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วย จำแนกตามระยะเวลาและจำนวนครั้งในการออกกำลังกาย ระหว่างที่ได้รับยาโรซิวาสทาทินแต่ละวิธี เป็นเวลา 4 สัปดาห์ (N = 70)

ระยะเวลา / จำนวนครั้ง ในการออกกำลังกาย	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	
	5 มก.วันละครั้ง (N = 70)	10 มก.วันเว้นวัน (N = 70)
ไม่ออกกำลังกายเลย	15 (21.4)	16 (22.9)
10 -15 นาที, < 3 ครั้ง/สัปดาห์	8 (11.4)	8 (11.4)
10 -15 นาที, > 3 ครั้ง/สัปดาห์	13 (18.6)	13 (18.6)
> 30 นาที/ครั้ง, < 3 ครั้ง/สัปดาห์	4 (5.7)	7 (10.0)
> 30 นาที/ครั้ง, > 3 ครั้ง/สัปดาห์	30 (42.9)	26 (37.1)
รวม	70 (100.0)	70 (100.0)

ตารางที่ 37 เปรียบเทียบร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับ HDL-C จากระดับพื้นฐาน ตามระยะเวลา และจำนวนครั้งในการออกกำลังกาย ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มก. วันละครั้ง และ 10 มก. วันเว้นวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ (N = 70)

ระยะเวลา / จำนวนครั้ง ในการออกกำลังกาย	ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับ HDL-C \pm SD (จำนวนผู้ป่วย)		P value [†]
	5 มก.วันละครั้ง (N = 70)	10 มก.วันเว้นวัน (N = 70)	
ไม่ออกกำลังกายเลย	11.99 \pm 11.84 (n = 15)	4.76 \pm 17.19 (n = 16)	0.332
10 -15 นาที, < 3 ครั้ง/สัปดาห์	9.05 \pm 24.84 (n = 8)	6.31 \pm 10.29 (n = 8)	0.428
10 -15 นาที, > 3 ครั้ง/สัปดาห์	14.12 \pm 30.63 (n = 13)	10.28 \pm 20.79 (n = 13)	0.414
> 30 นาที/ครั้ง, < 3 ครั้ง/สัปดาห์	7.34 \pm 30.76 (n = 4)	-3.64 \pm 19.59 (n = 7)	0.563
> 30 นาที/ครั้ง, > 3 ครั้ง/สัปดาห์	7.61 \pm 13.55 (n = 30)	2.95 \pm 12.49 (n = 26)	0.059

[†] ใช้สถิติ paired t-test เปรียบเทียบ mean \pm SD ของ ระดับ HDL-C ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

ในด้านพฤติกรรมกรรมการบริโภค พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ ร้อยละ 75.7 ควบคุมอาหารเพิ่มขึ้นจากเดิม เช่นลดการทานอาหารที่มีไขมันสูง เช่น เนื้อสัตว์ติดมัน เครื่องในสัตว์ อาหารทะเล เช่น ปลาหมึก และอาหารประเภทของทอด ในขณะที่ผู้ป่วยร้อยละ 24.3 ยังคงรับประทานอาหารตามปกติ ไม่มีการควบคุมอาหารเพิ่มขึ้นจากเดิม ในระหว่างการศึกษา

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการศึกษาในครั้งนี้ มีรูปแบบการศึกษาชนิด Cross-over ซึ่งเป็นรูปแบบที่ใช้ผู้ป่วยเป็นตัวควบคุมในตัวเอง ดังนั้นพฤติกรรมกรรมการบริโภค การควบคุมอาหารและการออกกำลังกายในผู้ป่วยแต่ละรายที่เข้าร่วมการวิจัย ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการบริหารยาโรซิวาสทาทินทั้ง 2 วิธี จึงไม่แตกต่างกัน

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง (experimental design) ชนิด Randomized, Prospective, Open-label, Cross-over Group Study โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดระดับไขมันในเลือด ความปลอดภัยจากการใช้ยาและร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ให้ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนด ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง เทียบกับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน โดยผู้เข้าร่วมการวิจัย ได้แก่ ผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงซึ่งเข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกจากแพทย์ตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย และผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัยในครั้งนี้มีทั้งหมด 70 ราย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจนเสร็จสิ้นตามระยะเวลาที่กำหนด มีจำนวนทั้งหมด 70 ราย เป็นเพศหญิง 33 ราย และเพศชาย 37 ราย อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 60.55 ± 11.10 ปี น้ำหนักและส่วนสูงเฉลี่ย 68.26 ± 9.63 กิโลกรัมและ 1.61 ± 0.08 เมตร ตามลำดับ ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 26.44 ± 3.45 กก./ม² ความดันเลือดขณะหัวใจบีบตัวเฉลี่ย 140.23 ± 16.22 มิลลิเมตรปรอท และขณะหัวใจคลายตัวเฉลี่ย 85.57 ± 10.11 มิลลิเมตรปรอท โรคที่พบร่วมสูงสุด ได้แก่ โรคความดันเลือดสูง ร้อยละ 90 รองลงมาคือโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคเบาหวาน ยาส่วนใหญ่ที่ผู้ป่วยได้รับ ได้แก่ ยาลดความดันโลหิต และยารักษาโรคเบาหวาน พบว่าโรคความดันเลือดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจที่พบมากที่สุด รองลงมาคือ ปัจจัยเสี่ยงด้านอายุ ผู้ป่วยร้อยละ 54.3 จัดอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจ สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลางและความเสี่ยงต่ำพบร้อยละ 27.1 และ 18.6 ตามลำดับ การเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลการตรวจร่างกายพื้นฐาน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ($p > 0.05$; ทุกค่า)

จากการตรวจระดับไขมันในเลือด พบว่าผู้ป่วยมีระดับคอเลสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ และ LDL-C สูงกว่าเกณฑ์มาตรฐาน เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน พบว่าระดับน้ำตาลในเลือด คอเลสเตอรอลรวม, ไตรกลีเซอไรด์, HDL-C, LDL-C, AST, ALT, CK

และ S_C ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ($p > 0.05$; ทุกค่า)

ผลการศึกษาประสิทธิผลการลดระดับไขมันในเลือด ในผู้ป่วยรายเดียวกันก่อนและหลังได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน พบว่าผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง เมื่อผู้ป่วยรับประทานยาครบ 4 สัปดาห์ ระดับคอเลสเตอรอลรวม ระดับไตรกลีเซอไรด์และระดับ LDL-C ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐาน ($p < 0.001$) ในขณะที่ระดับ HDL-C เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐานเช่นกัน

สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ผลการลดลงของระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยเมื่อตรวจที่ 4 สัปดาห์ หลังผู้ป่วยรับประทานยา พบว่าระดับคอเลสเตอรอลรวม ระดับไตรกลีเซอไรด์และระดับ LDL-C ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับไขมันพื้นฐาน ($p < 0.001$) อย่างไรก็ตาม ระดับ HDL-C ที่สัปดาห์ที่ 4 เพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่พบว่าไม่แตกต่างกันระหว่างระดับ HDL-C ในสัปดาห์ที่ 4 กับระดับ HDL-C พื้นฐาน ($p = 0.076$)

การเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดระดับไขมันในเลือด หลังจากผู้ป่วยแต่ละรายได้รับการบริหารยาในแต่ละวิธีครบ 4 สัปดาห์ พบว่าร้อยละของระดับคอเลสเตอรอลรวมระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ลดลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [$p = 0.095$; 95%CI = (-3.69), 4.51; df = 69] และร้อยละของระดับไตรกลีเซอไรด์ที่ลดลง ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [$p = 0.244$; 95%CI = (-3.11), 12.04; df = 69]

เปรียบเทียบผลของระดับ HDL-C พบว่าร้อยละของระดับ HDL-C ที่เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [$p = 0.010$; 95%CI = (-9.57), (-1.35); df = 69] เช่นเดียวกับผลของระดับ LDL-C ซึ่งเป็นเป้าหมายหลักในการรักษา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทินขนาด 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [$p = 0.003$; 95%CI = (0.37, 7.20); df

= 69] ระดับ LDL-C ลดลง ร้อยละ 40.77 และ 36.98 ในกลุ่มที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ตามลำดับ

ในด้านผลการศึกษาเปรียบเทียบร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ถึงเป้าหมายตามเกณฑ์ของ NCEP-ATP III พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง (ร้อยละ 70) และผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน (ร้อยละ 65.7) สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่ NCEP-ATP III กำหนดไม่แตกต่างกัน ($p = 0.549$)

ผลการศึกษาด้านความปลอดภัย ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อดับและกล้ามเนื้อ ค่าเอนไซม์ตับ AST, ALT และระดับ CK ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน หลังรับประทานยาในแต่ละวิธีครบ 4 สัปดาห์ พบว่าไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม จากผลการตรวจปัสสาวะ ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะหรือโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน หลังจากได้รับยาในแต่ละวิธีครบ 4 สัปดาห์ ไม่แตกต่างกัน ($p = 1.000$)

ผลการศึกษาด้านความร่วมมือในการรับประทานยา ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีความร่วมมือในการรับประทานยาไม่แตกต่างกัน ในด้านการออกกำลังกายและควบคุมอาหาร ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ รวมทั้งควบคุมอาหารเพิ่มขึ้น การควบคุมอาหารและการออกกำลังกายของผู้ป่วยแต่ละราย ระหว่างที่ได้รับการบริหารยาโรซิวาสทาทินทั้ง 2 วิธี ไม่แตกต่างกัน เนื่องจากเป็นการศึกษาแบบ Cross-over

จากการศึกษาวิจัยนี้ สรุปได้ว่าประสิทธิผลของยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม รับประทานยาวันละครั้ง สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ายาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม รับประทานยาแบบวันเว้นวัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ให้ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ NCEP-ATP III ระหว่างการบริหารยาทั้ง 2 วิธี ไม่แตกต่างกัน ดังนั้นการใช้ยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง หรือ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน อาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการพิจารณาเลือกใช้ยาของแพทย์ให้เหมาะสมในการลดระดับไขมันในเลือดให้ได้ตามเป้าหมายของผู้ป่วยแต่ละราย รวมทั้งยังช่วยลดภาระค่าใช้จ่ายด้านยาของผู้ป่วยลงได้จากข้อมูลราคายาโรซิวาสทาทินขนาด 5 มิลลิกรัม ที่จำหน่ายในประเทศสหรัฐอเมริกา ราคา

74.21 บาทต่อเม็ด ในขณะที่ ยาโรซิวาสทาทินขนาด 10 มิลลิกรัม ราคาจำหน่ายเม็ดละ 66.83 บาท[69] อย่างไรก็ตาม ยาโรซิวาสทาทินมีการนำเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทยเฉพาะขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัม สำหรับ ขนาด 5 มิลลิกรัม ไม่มีการนำเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทย ดังนั้น เมื่อนำยาโรซิวาสทาทินขนาด 10 มิลลิกรัม มาบริหารยาโดยให้ผู้ป่วยรับประทานยาแบบวันเว้นวัน จะสามารถประหยัดค่ายาให้ผู้ป่วยได้ 7.38 บาทต่อเม็ด (จากราคาจำหน่ายในประเทศสหรัฐอเมริกา) ซึ่งจะเป็นการช่วยลดภาระค่าใช้จ่ายด้านยาของผู้ป่วยได้ต่อไป

ข้อจำกัดในการวิจัย

1. การประเมินความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วย ข้อมูลที่บันทึก ได้จากการสัมภาษณ์ วิธีการรับประทานยาของผู้ป่วยเพียงอย่างเดียว ซึ่งไม่สามารถควบคุมการรับประทานยาของผู้ป่วยได้ตลอดเวลา เนื่องจากผู้ป่วยรับประทานยาเองที่บ้าน ในผู้ป่วยบางรายอาจมีความคลาดเคลื่อนของเวลาในการรับประทานยาบ้างในแต่ละวัน
2. การควบคุมอาหาร เป็นการเก็บข้อมูลจากการสอบถามพฤติกรรมการบริโภคของผู้ป่วย โดยไม่มีการใช้แบบประเมินพฤติกรรมการบริโภคที่มีมาตรฐานร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม การศึกษาในครั้งนี้ มีรูปแบบการศึกษานิต Cross-over ซึ่งเป็นรูปแบบที่ใช้ผู้ป่วยเป็นตัวควบคุมในตัวเอง ดังนั้นการควบคุมอาหารระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการบริหารยาโรซิวาสทาทินทั้ง 2 วิธี จึงไม่แตกต่างกัน

ข้อเสนอแนะ

1. เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ไม่ได้ครอบคลุมถึงเรื่องค่าใช้จ่ายด้านยาและด้านการรักษาพยาบาลอื่นๆ ทั้งหมดของผู้ป่วย ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในด้านต้นทุนประสิทธิผลของยาโรซิวาสทาทินเพิ่มมากขึ้น เพื่อเป็นการยืนยันว่าการรับประทานยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน มีประสิทธิผลในการลดระดับไขมันและความคุ้มค่าในการช่วยลดภาระค่าใช้จ่ายด้านยาให้ผู้ป่วยได้จริง
2. ในการศึกษาเพื่อประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ควรมีระยะเวลาการศึกษานานมากขึ้น เนื่องจากการตรวจพบอาการไม่พึงประสงค์ต่อดับ ค่าเอนไซม์ตับมักเพิ่มขึ้นหลังจากได้รับยาอย่างน้อย 3 เดือน จึงควรเพิ่มระยะเวลาในการศึกษาเพื่อจะสามารถประเมินอาการไม่พึงประสงค์ได้อย่างชัดเจน

3. การศึกษาประสิทธิผลของยาในการลดระดับไขมันในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง อาจมีปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการลดระดับไขมันของผู้ป่วย โดยเฉพาะพฤติกรรมกรรมการบริโภคของผู้ป่วย ซึ่งการศึกษาครั้งนี้ยังมีข้อบกพร่องในการประเมินปัจจัยดังกล่าว เนื่องจากไม่มีการประเมินผลการควบคุมพฤติกรรมกรรมการบริโภคที่อาจส่งผลต่อการลดระดับไขมันของผู้ป่วย ดังนั้นควรมีการใช้เครื่องมือหรือแบบสอบถามที่มีมาตรฐาน นำมาประเมินพฤติกรรมกรรมการบริโภคของผู้ป่วยร่วมด้วย
4. ควรมีการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิผลของการใช้ยาลดไขมันเพิ่มเติม เช่นความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วย ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการรักษา ดังนั้นควรมีการพัฒนาเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความร่วมมือในการรับประทานยาร่วมด้วย
5. ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมในรูปแบบ multicenter เพื่อช่วยในการยืนยันผลการศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ยาโรซิวาสทาทิน เมื่อรับประทานยาแบบวันเว้นวัน
6. ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยา เมื่อผู้ป่วยรับประทานยาทุกวันเทียบกับวันเว้นวัน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Talbert, R.L. Hyperlipidemia. In J. T. DiPiro, R. L. Talbert, G. C. Yee, G. R. Matzke, B. G. Well, and L. M. Posey (eds.), Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach, pp.395-417. New York: Mc Graw-Hill, 2002.
2. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2004 update. American Heart Association, 2004.
3. รายงานด้านสุขภาพ สำนักงานสถิติแห่งชาติ ตาราง 2 จำนวน และอัตราตายต่อประชากร 100,000 คน จำแนกตามสาเหตุที่สำคัญ พ.ศ. 2541-2544[Online]. 2547. แหล่งที่มา :http://www.nso.go.th/thai/stat/stat_23/toc_4/4.3-2. [2004, April 19]
4. Downs, J. R., et al. for the AFCAPS/TexCAPS Research Group: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 279 (1998): 1615-1622.
5. 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 361 (2003): 7-22.
6. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Eng J Med 339 (1998):1349-1357.
7. McKenny, J. M. Dyslipidemias, atherosclerosis and coronary heart disease. In M. A. Koda-Kimble, L. Y. Yoang, W. A. Kradjan, and B. S. Guglielmo (eds.), Applied therapeutics: the clinical use of drugs. 8th ed., pp. 13.1-13.43. Philadelphia(PA): Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
8. Grundy, S. M., et al. NCEP report: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 110 (2004): 227-239.
9. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment

- Panel III). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285, 19 (2001): 2486-2497.
10. Mahley, R. M., and Bersot, T. P. Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemias. In J. G. Hardman, and L. E. Limbird (eds.), Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed., pp. 971-1002. New York: Mc Graw-Hill, 2002.
 11. Pearson, T.A., et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Circulation 106 (2002): 388-391.
 12. Bluml, B. M., McKenney, J. M., and Cziraky, M. J. Pharmaceutical care services and results in project ImPACT: hyperlipidemia. J Am Pharm Assoc 40 (2000): 157-165.
 13. Pearson, T. A., Laurora, I., Chu, H., and 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 160 (2000): 459-467.
 14. Nissen, S. E., et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 291 (2004): 1071-1080.
 15. Cannon, C. P., et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Eng J Med 350 (2004): 1495-1504.
 16. Boehringer, S. K. Lipid lowering with statins: how low should LDL go? Pharmacist's letter / Prescriber's letter 20 (April 2004): 200401.
 17. Carswell, C. I., Plosker, G. L., and Jarvis, B. Rosuvastatin. Drugs 62, 14 (2002): 2075-2085.
 18. Schuster, H., et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: measuring effective reductions in cholesterol using rosuvastatin therapy (MERCURY I) study. Am Heart J 147 (2004): 705-712.

19. Mansur, A. P., et al. Prescription and adherence to statins of patients with coronary artery disease and hypercholesterolemia. Arq Bras Cardiol 76 (2001): 115-118.
20. Duncan, M. C., Castle, S. S., and Streetman, D. S. Effect of tablet splitting on serum cholesterol concentrations. Ann Pharmacother 36 (2002): 205-209.
21. Metz, C. A., and Lucas, K. H. Alternate-Day Dosing of HMG-CoA reductase inhibitors for cholesterol reduction. Ann Pharmacother 35 (2001): 496-500.
22. Van, L. Every other day statin therapy. Pharmacist's letter / Prescriber's letter 18 (November 2002): 181102.
23. Rindone, J. P., Achacoso, R., and Bledsoe, R. Effect of lovastatin administered every other day on serum low-density lipoprotein cholesterol > 160 mg/dl. Am J Cardiol 76 (1995): 312-313.
24. Dennis, V. C., Britton, M. L., Sirmans, S. M., Letassy, N. A., and Freeman, D. A. The use of alternate-day lovastatin in hypercholesterolemic men. Ann Pharmacother 31 (1997): 708-712.
25. Rindone, J. P., Hiller, D., and Arriola, G. A comparison of fluvastatin 40 mg every other day versus 20 mg every day in patients with hypercholesterolemia. Pharmacotherapy 18 (1998): 836-839.
26. Copher, H. R., and Stewart, R. D. Daily dosing versus alternate-day dosing of simvastatin in patients with hypercholesterolemia. Pharmacotherapy 22 (2002): 1110-1116.
27. Matalka, M. S., Ravnan, M. C., and Deedwania, P. C. Is alternate daily dose of atorvastatin effective in treating patients with hyperlipidemia? The alternate day versus daily dosing of atorvastatin study (ADDAS). Am Heart J 144 (2002): 674-677.
28. Phruttisunakon, S., Piamsomboon, C., and Utiswannakul, A. A comparison of the efficacy and tolerability of lipid lowering between atorvastatin 10 mg daily and 10 mg every other day in patients with hypercholesterolemia. ASEAN Heart Journal 10 (2003): 1-7.

29. ชูติพร กิตติยาดีศัย. ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาโรซิวาสทาทิน ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง เทียบกับ 10 มิลลิกรัมวันเว้นวัน ในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง. วิทยานิพนธ์ปริญญาามหาบัณฑิต, ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2547.
30. Structure lipoprotein [Online]. 2547. Available from:
http://cwx.prenhall.com/bookbind/pubbooks/mcmurrygob/medialib/media_portfolio/text_images/FG25_04a.JPG [2005, September 22]
31. Davidson, M. H., and Jacobson, T. A. How Statins Work: The Development of Cardiovascular Disease and Its Treatment With 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors [Online]. 2001. Available from:
<http://www.medscape.com> [2005, September 22]
32. Ginsberg, H. N., and Goldberg, I. J. Disorders of lipoprotein metabolism. In E. Braunwald, A. S. Fauci, J. B. Martin, D. L. Kasper, K. J. Isselbacher, J. D. Wilson, S.L. Hauser, and D.L. Longo.(eds.), Harrison's principles of internal medicine 15th ed., pp. 2245-2257. New York: Mc Graw-Hill, 2001.
33. Cholesterol metabolism [Online]. Available from:
http://www.ovc.uoguelph.ca/BioMed/Courses/Public/Pharmacology/pharmsite/98-409/Blood/Images/cholesterol_metab.gif [2005, September 22]
34. ปิยะมิตร ศรีธรา. Definition, diagnosis and epidemiology of dyslipidemia. ใน พึ่งใจ งามคูโสมข (บรรณาธิการ), ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ, หน้า 7-11. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์มาฉลของคุณ, 2542.
35. วิทยา ศรีดามา. ภาวะไขมันในเลือดสูง. ใน วิทยา ศรีดามา (บรรณาธิการ), โรคต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม, หน้า 317-347. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ 21 เซ็นจูรี่, 2540.
36. Atherosclerotic plaque [Online]. Available from:
<http://mcb.berkeley.edu/courses/mcb135k/Fibrous%20plaque%20enhanced.jpg>
 [2005, September 22]
37. Leshner, B. A. New National Cholesterol Education Program (NCEP) Recommendation. Pharmacist's letter / Prescriber's letter 2004; 20:200801.

38. Boehringer, S. K. Lipid control in diabetes: review of clinical practice guidelines. Pharmacist's letter / Prescriber's letter 20 (June 2004): 200612.
39. Scirica, B. M., and Cannon, C. P. Treatment of elevated cholesterol. Circulation 110 (supplement) (2005): e360-e363.
40. Ballantyne, C. M., Stein, E. A., Paoletti, R., Southworth, H., and Blasetto, J. W. Efficacy of rosuvastatin 10 mg in patients with metabolic syndromes. Am J Cardiol 91 (supplement) (2003): 25C-28C.
41. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Online]. Available from: <http://www.idf.org> [2005, October 15]
42. Lenz, T. L. Therapeutic lifestyle changes and pharmaceutical care in the treatment of dyslipidemias in adults [Online]. Available from :http://www.medscape.com/viewarticle/509666_7. [2005, Sep 10]
43. โครงการรักหัวใจใส่ใจคอเลสเตอรอล [Online]. แหล่งที่มา :<http://www.heartandcholesterol.com> [25 กันยายน 2548]
44. Myers, J. Exercise and cardiovascular health. Circulation 107 (supplement) (2003): e2-e5.
45. สุรกิจ นาทีสุวรรณ. Novel therapeutic agents in the management of dyslipidemia. ใน สู่วัฒนา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และเนติ สุขสมบุรณ์ (บรรณาธิการ), Advances in pharmaceutical care and pharmacotherapeutics, หน้า 1-11. กรุงเทพมหานคร: สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2546.
46. Vaughan, C. J., and Gotto A. M. Update on statins: 2003. Circulation 110 (2004): 386-392.
47. Libby, P., and Aikawa, M. Mechanisms of plaque stabilization with statin. Am J Cardiol 291 (supplement) (2003): 4B-8B.
48. Kinlay, S., and Selwyn, A. P. Effects of statins on inflammation in patients with acute and chronic coronary syndromes. Am J Cardiol 291 (supplement) (2003): 9B-13B.

49. Rosenson, R. S. Current overview of statin-induced myopathy. Am J Med 116 (2004): 408-416.
50. Pasternak, R. C., et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins. J Am Coll Cardiol 40 (2002): 567-572.
51. O' Mara, N. B. Characteristics of the various statins. Pharmacist's letter / Prescriber's letter (September 2003): 190801.
52. Olsson, A. G., Mc Taggart, F., and Raza, A. Rosuvastatin: A highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. Cardiovascular Drug Reviews 20, 4 (2002): 303-328.
53. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Approvals List [Online]. Available from: http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/crestor_3_2005.htm. [2005, June 10]
54. Guthrie, E. W. Do all statins need to be taken in the evening? Pharmacist's letter / Prescriber's letter 19 (December 2004): 191206.
55. FDA Public Health Advisory on Crestor (rosuvastatin). Pharmacist's letter / Prescriber's letter 21 (April 2005): 210402.
56. Olsson, A. G., Pears, J., McKellar, J., Mizan, J., and Raza A. Effect of rosuvastatin on low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia. Am J Cardiol 88 (2001): 504-508.
57. Schneck, D. W., et al. Comparative effect of rosuvastatin and atorvastatin across their dose ranges in patients with hypercholesterolemia and without active arterial disease. Am J Cardiol 91 (2003): 33-41.
58. Jones, P. H., et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol 92 (2003): 152-160.
59. Davidson, M., et al. Comparison of effects on low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol with rosuvastatin versus atorvastatin in patients with type IIa or IIb hypercholesterolemia. Am J Cardiol 89 (2002): 268-275.

60. Olsson, A. G., et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with hypercholesterolemia. Am Heart J 144 (2002): 1044-1051.
61. Brown, W. V., et al. Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: A randomized, double-blind, 52-week trial. Am Heart J 144, 6 (2002): 1036-1043.
62. Blasetto, J. W., Stein, E. A., Brown, W. V., Chitra, R., and Raza, A. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups. Am J Cardiol 91 (supplement) (2003): 3C-10C.
63. Shepherd, J., Hunninghake, D. B., Barter, P., McKenney, J. M., and Hutchinson, H. G. Guidelines for lowering lipids to reduce coronary artery disease risk: a comparison of rosuvastatin with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin for achieving lipid-lowering goals. Am J Cardiol 91 (supplement) (2003): 11C-19C.
64. Brewer, H. B. Benefit-risk assessment of rosuvastatin 10 to 40 milligrams. Am J Cardiol 92 (supplement) (2003): 23K-29K.
65. Shepherd, J., et al. Safety of rosuvastatin. Am J Cardiol 94 (2004): 882-888.
66. National PBM-MAP Drug Monograph Rosuvastatin (Crestor[®])[Online]. Available from: <http://www.vapbm.org/monograph/Rosuvastatin.pdf>. [2005, August 2]
67. O' Mara, N. B. The safety of rosuvastatin (Crestor). Pharmacist's letter / Prescriber's letter (April 2003): 200402.
68. Health Communications Australia. Steering Committee: The Asia-Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment[Online] 2000. Available from: http://www.diabetes.com.au/pdf/obesity_report.pdf. [2005, October 15]
69. Comparison prices. All Strengths for: Crestor - Brand Version. Available from: <http://www.pharmacychecker.com/Strength.asp?DrugId=27803> [2005, October 15]



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

แบบบันทึกประวัติและติดตามผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูง

No. □□□

รหัส □□□ อายุ.....ปี อาชีพ..... โทรศัพท์.....

สิทธิการรักษา เบิกได้ ชำระเงิน บัตรทอง ประกันสังคม

สถานภาพสมรส โสด คู่ ม้าย หย่าร้าง แยกกันอยู่

ประวัติการแพ้ยา ไม่แพ้ แพ้ยา.....อาการที่พบ.....

สูบบุหรี่ ไม่สูบบุหรี่.....มวน,ซอง/วัน ดื่มสุรา ไม่ดื่ม ดื่ม.....แก้ว,ขวด/วัน

การวินิจฉัย.....

โรคประจำตัว โรคความดันเลือดสูง (BP \geq 140/90 mmHg)หรือรับประทานยาลดความดันเลือดสูง โรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น โรคหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง เช่น หลอดเลือดสมองตีบหรือแตก โรคหลอดเลือดแดงแข็ง เช่น โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย โรคไต (Cr > 3 mg/dl) โรคตับ โรคอื่นๆ.....

ยาที่ได้รับ.....

ยา Rosuvastatin ที่ได้รับ ครั้งที่ 1 5 mg OD จำนวน..... 10 mg AD จำนวน.....ครั้งที่ 2 5 mg OD จำนวน..... 10 mg AD จำนวน.....

ปัจจัยเสี่ยงเชิงบวก

 ชายอายุ > 45 ปี หญิงอายุ > 55 ปี ปัจจุบันสูบบุหรี่ HDL < 40 mg/dL มีความดันเลือดสูง (BP \geq 140/90 มิลลิเมตรปรอท) หรือรับประทานยาลดความดันเลือดสูง ประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดและเสียชีวิตด้วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายในผู้ชายที่เป็นญาติสายตรงก่อนอายุ 55 ปี หรือในผู้หญิงที่เป็นญาติสายตรงก่อนอายุ 65 ปี

ปัจจัยเสี่ยงเชิงลบ

 ระดับ HDL \geq 60 mg/dL

รวม risk factor : ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี(10-year risk) =%

ผลการตรวจระดับไขมัน					
ข้อมูล	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	% Change	ครั้งที่ 3	% Change
	วันที่.....	วันที่.....		วันที่.....	
TC (mg/dL)					
HDL (mg/dL)					
TG (mg/dL)					
LDL (mg/dL)					

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ	ครั้งที่ 1		ครั้งที่ 2	
	วันที่พบอาการ	การแก้ไข	วันที่พบอาการ	การแก้ไข
<input type="checkbox"/> คลื่นไส้ ท้องเสีย ปวดท้อง ท้องอืด <input type="checkbox"/> ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย <input type="checkbox"/> ปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง <input type="checkbox"/> เอนไซม์ตับ AST,ALT,CK > 3x ของค่าเริ่มต้น <input type="checkbox"/> Proteinuria / Hematuria <input type="checkbox"/> อื่นๆ				

ระดับอาการไม่พึงประสงค์เมื่อประเมินตาม Naranjo's Algorithm

ครั้งที่ 1 ผลการประเมิน Definite Probable Possible Doubtful

ครั้งที่ 2 ผลการประเมิน Definite Probable Possible Doubtful

Outcome ครั้งที่ 1

LDL-C Goal
 LDL-C Not Goal

Outcome ครั้งที่ 2

LDL-C Goal
 LDL-C Not Goal

ภญ.สุวิมล บวรสุภาศรี

ผู้ทำการวิจัย

สรุปบันทึกการติดตามผู้ป่วย

1. ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจคัดกรองจากแพทย์ และเข้าร่วมการวิจัย พร้อมทั้งได้ลงลายมือชื่อในหนังสือยินยอมเข้าร่วมการวิจัย วันที่.....
2. ผู้ป่วยหยุดรับประทานยาลดไขมันทุกชนิดก่อนเริ่มการวิจัย เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ เริ่มวันที่ครบกำหนดวันที่
3. ผู้ป่วยได้รับยาสัปดาห์ที่ 1-4 วันที่.....วิธีการบริหารยาที่ได้รับคือ
 - ไรซัววาสทาทิน 5 มก. วันละ 1 ครั้ง รับประทานเวลา 12.00 น.
 - ไรซัววาสทาทิน 10 มก. วันเว้นวัน รับประทานเวลา 12.00 น.
4. ผู้ป่วยได้รับยาสัปดาห์ที่ 4-8 วันที่.....วิธีการบริหารยาที่ได้รับคือ
 - ไรซัววาสทาทิน 5 มก. วันละ 1 ครั้ง รับประทานเวลา 12.00 น.
 - ไรซัววาสทาทิน 10 มก. วันเว้นวัน รับประทานเวลา 12.00 น.
5. สรุป ผลการใช้ยาของผู้ป่วย
 - ผู้ป่วยลืมนับรับประทานยา.....ครั้ง วันที่.....
 - ผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยและรับประทานยาครบกำหนด 8 สัปดาห์ วันที่.....
 - ผู้ป่วยจำเป็นต้องออกจากการศึกษาวันที่.....เนื่องจาก
 - ผู้ป่วยที่เกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เช่น มีอาการปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรงหรือปวดท้อง จนผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการดังกล่าวได้ และจำเป็นต้องเปลี่ยนยาระหว่างการทดลอง
 - ผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์ตับ AST, ALT หรือ CK เพิ่มขึ้น มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติเมื่อเริ่มต้นการทดลอง
 - ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยาไรซัววาสแตตินร่วมในระหว่างการวิจัย เช่น cyclosporin , erythromycin, warfarin, itraconazole, gemfibrozil
 - ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันชนิดอื่นร่วมด้วยในระหว่างการวิจัย
 - ผู้ป่วยขาดการติดต่อระหว่างการวิจัย

ภญ.สุวิมล บวรสุภศรี

ผู้ทำการวิจัย

ภาคผนวก ข

ข้อมูลสำหรับผู้ป่วย (Patient Information)

การวิจัยเรื่อง	การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง เทียบกับ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง
วัตถุประสงค์	เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง เทียบกับ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน
หัวหน้าโครงการวิจัย	อาจารย์ นพ.สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์ สาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร.0-2256-4184 ต่อ 203
ผู้ทำการวิจัย	นางสาวสุวิมล บวรศุภศิริ นิสิตปริญญาโท ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร. 0-1685-2702

เรียน ผู้ป่วยทุกท่าน

ท่านเป็นผู้ได้รับเชิญจากแพทย์ให้เข้าร่วมการศึกษาทางคลินิกเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง ก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอเรียนให้ท่านทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

ภาวะไขมันในเลือดสูง เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะระดับคอเลสเตอรอลรวมและระดับ LDL-C ที่สูงขึ้น แนวทางในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงจึงใช้ LDL-C เป็นเป้าหมายหลักในการรักษา โดยลดระดับ LDL-C ให้น้อยกว่า 100 มก./ดล. ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจหรือโรคเบาหวาน น้อยกว่า 130 มก./ดล. ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ปัจจัย และมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี ร้อยละ 10-20 น้อยกว่า 160 มก./ดล. ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตั้งแต่ 2 ปัจจัยขึ้นไปและมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี น้อยกว่า ร้อยละ 10 และน้อยกว่า 190 มก./ดล. ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจน้อยกว่า 2 ปัจจัยที่มีระดับ LDL-C สูงกว่าหรือเท่ากับ 190 มก./ดล.

การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงทำได้โดย การควบคุมอาหาร การออกกำลังกายและการใช้ยาลดไขมันในเลือด ซึ่งยาโรซิวาสทาทิน (rosuvastatin) เป็นยาลดไขมันในเลือดชนิดใหม่ที่น่ามาใช้ในการวิจัยครั้งนี้ ยาสามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ายาอื่นในกลุ่มเดียวกันอย่างชัดเจน

สำหรับผู้ป่วยที่ยินดีเข้าร่วมการวิจัย จะมีข้อปฏิบัติร่วมดังต่อไปนี้

- ในครั้งแรกที่พบกับแพทย์และผู้วิจัย ผู้ป่วยจะได้รับการแนะนำเรื่องการลดระดับไขมันในเลือด โดยการควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย ยาที่ใช้ในการรักษาและวิธีการรับประทานยา หลังจากนั้นให้ผู้ป่วยหยุดรับประทานยาลดไขมันทุกชนิด เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ ก่อนเริ่มวิจัย (washout period) พร้อมทั้งนัดมาตรวจร่างกายและเจาะเลือดครั้งต่อไป
- จำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งสิ้น 70 คน สุ่มตัวอย่างผู้ป่วย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 35 คน ให้ได้รับยาในแต่ละวิธี
 - a. กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยได้รับยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง เวลา 12.00 น. เป็นเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นเปลี่ยนเป็นขนาด 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง เวลา 12.00 น. วันเว้นวัน เป็นระยะเวลาอีก 4 สัปดาห์
 - b. กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยได้รับยาโรซิวาสทาทิน 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง เวลา 12.00 น. วันเว้นวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นเปลี่ยนเป็นขนาด 5 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง เวลา 12.00 น. เป็นระยะเวลาอีก 4 สัปดาห์
- ผู้ป่วยพบแพทย์และผู้วิจัยครั้งที่ 2 แพทย์จะตรวจร่างกายทั่วไป ระดับไขมันในเลือด การทำงานของตับและระดับเอนไซม์ CK ไว้เป็นข้อมูลพื้นฐาน ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจะได้รับการรักษาด้วยยาในแต่ละวิธีตามการสุ่ม เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ และนัดติดตามการรักษาครั้งต่อไป
- ผู้ป่วยพบผู้วิจัยครั้งที่ 3 ทำการตรวจระดับไขมันในเลือด การทำงานของตับและระดับเอนไซม์ CK ผู้ป่วยจะได้รับการสัมภาษณ์เรื่องการปฏิบัติตัวในการควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย และการรับประทานยา รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับการรักษาด้วยยาสลับกับวิธีที่ได้รับใน 4 สัปดาห์แรก เป็นระยะเวลาต่ออีก 4 สัปดาห์ และนัดติดตามการรักษาครั้งต่อไป
- ผู้ป่วยพบผู้วิจัยครั้งที่ 4 ทำการตรวจระดับไขมันในเลือด การทำงานของตับและระดับเอนไซม์ CK ผู้ป่วยจะได้รับการสัมภาษณ์เรื่องการปฏิบัติตัวในการควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย และการรับประทานยา รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับ

ผู้ป่วยจะได้รับความรู้เรื่องภาวะไขมันในเลือดสูง อันตรายที่เกิดจากภาวะไขมันในเลือดสูง ภาวะไขมันในเลือดสูงสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจอย่างไร บัญชีเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด วิธีการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง การควบคุมอาหาร การเลือกชนิดและวิธีการประกอบอาหารเพื่อรักษาและป้องกันภาวะไขมันในเลือดสูง การออกกำลังกายและการใช้ยาเพื่อลดระดับไขมันในเลือด

อาการอันไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น

ในระหว่างการรักษาด้วยยาโรซิวาสทาทิน ผู้ป่วยอาจมีอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเกิดขึ้น เช่น มีอาการปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง หรือมีปัสสาวะเปลี่ยนเป็นสีแดงหรือสีน้ำตาลเนื้อ ให้รีบแจ้งแพทย์และผู้วิจัยทราบทันที

ประการสำคัญที่ท่านควรทราบคือ

การเข้าร่วมการศึกษาวินิจฉัยครั้งนี้เป็นไปโดยสมัครใจ ท่านอาจปฏิเสธที่จะเข้าร่วมหรือถอนตัวจากการเข้าร่วมศึกษาได้ทุกเมื่อ โดยไม่กระทบต่อการดูแลรักษาที่ท่านจะได้รับจากแพทย์ ผลของการศึกษานี้ จะใช้สำหรับวัตถุประสงค์ทางวิชาการเท่านั้น ข้อมูลที่อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวของอาสาสมัคร จะได้รับการปกปิดและยกเว้นว่าได้รับคำยินยอมไว้โดยกฎหมายที่เกี่ยวข้องเท่านั้น และการเปิดเผยข้อมูลจะเป็นข้อมูลในรูปแบบสรุปผลการวิจัยเท่านั้น

หมายเหตุ : หากผู้เข้าร่วมการวิจัยมีข้อสงสัยประการใด กรุณาติดต่อ

อาจารย์ นพ. สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์ หัวหน้าโครงการวิจัย

สาขาโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

☎ โทร. 0-2256-4184 ต่อ 203

เภสัชกรหญิง สุวิมล บวรสุภาศรี ผู้ทำการวิจัย

ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

☎ โทร. 0-1685-2702

ขอขอบคุณในความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ภาคผนวก ค

ใบยินยอมของผู้เข้าร่วมการศึกษา (Consent form)

เลขที่คนไข้.....ชื่อและนามสกุล.....

ข้าพเจ้าได้รับทราบจากแพทย์ผู้รักษา ซึ่งได้ลงนามด้านท้ายของหนังสือนี้ ถึงวัตถุประสงค์ ลักษณะและแนวทางการศึกษาของยาโรซิวาสแตติน รวมทั้งทราบถึงผลดี ผลข้างเคียงและความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น ข้าพเจ้าได้ซักถาม ทำความเข้าใจเกี่ยวกับการศึกษานี้ เป็นที่เรียบร้อยแล้ว

ข้าพเจ้ายินดีเข้าร่วมการศึกษาวิจัยครั้งนี้โดยสมัครใจ และอาจถอนตัวจากการเข้าร่วมการศึกษานี้เมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และยอมรับอาการอันไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น รวมทั้งจะปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ทุกประการ

ข้าพเจ้าได้รับทราบจากแพทย์ผู้รักษาว่า หากข้าพเจ้าได้รับความผิดปกติเนื่องจากการทดลอง ข้าพเจ้าจะได้รับความคุ้มครองตามกฎหมาย และหากข้าพเจ้าเข้ารับการรักษาทางการแพทย์อื่น ๆ โดยมีได้ปรึกษาแพทย์ผู้รับผิดชอบการศึกษานี้ และมีได้แจ้งให้แพทย์ทราบในทันทีถึงความผิดปกติของร่างกายที่เกิดขึ้นได้ จะถือว่าข้าพเจ้าทำให้การคุ้มครองความปลอดภัยเป็นโมฆะ (ตามที่กฎหมายกำหนด)

ข้าพเจ้ายินดีให้ข้อมูลของข้าพเจ้าแก่คณะแพทย์ผู้รักษา เพื่อเป็นประโยชน์ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ สุดท้ายนี้ ข้าพเจ้ายินดีเข้าร่วมการศึกษานี้ภายใต้เงื่อนไขที่ได้ระบุไว้แล้วในข้างต้น

.....
 สถานที่/วันที่ ()
 ลงนามผู้ป่วย

.....
 สถานที่/วันที่ (อาจารย์ นพ. สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)
 ลงนามแพทย์ผู้ให้การรักษา

.....
 สถานที่/วันที่ (.....)
 ลงนามพยาน

ภาคผนวก ค

ใบยินยอมของผู้เข้าร่วมการศึกษา (Consent form)

การวิจัย เรื่อง การเปรียบเทียบประสิทธิผล และความปลอดภัยของยาโรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง เทียบกับ 10 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียดและมีความเข้าใจดีแล้ว ซึ่งผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่างๆ ที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจและเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้โดยสมัครใจ

ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่คิดมูลค่า และจะได้รับการชดเชยรายได้ที่สูญเสียไประหว่างการรักษาพยาบาลดังกล่าว ตลอดจนเงินทดแทนความพิการที่อาจเกิดขึ้นตามความเหมาะสม ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้จะไม่ส่งผลต่อการรักษาโรคที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง กระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ข้าพเจ้ายินยอมให้ผู้กำกับดูแลการวิจัย ผู้ตรวจสอบ คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมและคณะกรรมการที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมยา สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้า เพื่อเป็นการยืนยันถึงขั้นตอนในการวิจัยทางคลินิก โดยไม่ล่วงละเมิดเอกสิทธิ์ในการปิดบังข้อมูลของอาสาสมัครตามกรอบที่กฎหมายและกฎระเบียบได้อนุญาตไว้

หากผู้วิจัยมีข้อมูลเพิ่มเติมทั้งด้านประโยชน์และโทษที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะแจ้งให้ข้าพเจ้าทราบอย่างรวดเร็วโดยไม่ปิดบัง และหากข้าพเจ้ามีข้อสงสัยประการใดหรือเมื่อเกิด

ผลข้างเคียงจากการวิจัยขึ้น ข้าพเจ้าจะสามารถติดต่อกับ อาจารย์ นพ. สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือ
นางสาว สุวิมล บวรศุภศรี ผู้ทำการวิจัยได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว มีความเข้าใจดีทุกประการและได้ลงนามในใบยินยอม
นี้ด้วยความเต็มใจ

ลงนาม.....ผู้ยินยอม

(.....)

ลงนาม.....พยาน

(.....)

ลงนาม.....ผู้ทำวิจัย

(.....)

ข้าพเจ้าไม่สามารถอ่านหนังสือได้ แต่ผู้วิจัยได้อ่านข้อความในใบยินยอมนี้ให้แก่ข้าพเจ้า
ฟังจนเข้าใจดีแล้ว ข้าพเจ้าจึงลงนาม หรือประทับลายนิ้วหัวแม่มือขวาของข้าพเจ้าในใบยินยอม
นี้ด้วยความเต็มใจ

ลงนาม.....ผู้ยินยอม

(.....)

ลงนาม.....พยาน

(.....)

ลงนาม.....ผู้ทำวิจัย

(.....)

ภาคผนวก ง

แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's Algorithm)

ชื่อ-สกุล..... HN..... อายุ.....ปี

ชื่อยาที่สงสัย..... ประวัติการแพ้ยา NKDAวันที่เริ่มใช้ยา..... แพ้ยา.....

วันที่หยุดใช้ยา.....วันที่ประเมิน.....เวลาที่พบอาการ.....

รายการประเมิน	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ
1. เคยมีสรุปหรือรายงาน ADR เกี่ยวกับยาที่สงสัยมาแล้ว	+1	0	0
2. อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นหลังได้รับยาที่สงสัย	+2	-1	0
3. อาการไม่พึงประสงค์ดีขึ้นเมื่อหยุดยาที่สงสัยหรือเมื่อให้ยาต้านที่เฉพาะเจาะจง	+1	0	0
4. อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีกเมื่อได้รับยาที่สงสัยเข้าไปใหม่	+2	-1	0
5. อาการไม่พึงประสงค์สามารถเกิดจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากยาที่สงสัย	-1	+2	0
6. อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นได้ใหม่เมื่อได้รับยาหลอก	-1	+1	0
7. สามารถตรวจวัดระดับยาในเลือดหรือของเหลวในร่างกายว่ามีความเข้มข้นที่ทำให้เกิดพิษ	+1	0	0
8. อาการไม่พึงประสงค์รุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดลงเมื่อลดขนาดยา	+1	0	0
9. ผู้ป่วยเคยเกิดอาการไม่พึงประสงค์เช่นนี้มาแล้วเมื่อได้รับยาในครั้งก่อน	+1	0	0
10. อาการไม่พึงประสงค์นั้นมีหลักฐานที่ได้รับการยืนยันโดยวิธีอันเหมาะสม	+1	0	0
รวมคะแนน			

ผลการประเมิน ใช่แน่นอน (Definite) ≥ 9 คะแนน น่าจะใช่ (Probable) 5-8 คะแนน เป็นไปได้ (Possible) 1-4 คะแนน ไม่น่าจะใช่ (Doubtful) ≤ 0 คะแนน

คู่มือสำหรับ ผู้ป่วยไขมันในเลือดผิดปกติ



ชื่อ-สกุล.....

อายุ.....ปี HN.....



เอกสารอ้างอิง

1. สารระนำรู้สำหรับประชาชน.โครงการรักหัวใจใส่ใจโคเลสเตอรอล.
[cited 2004 August 18]. Available from: URL:
<http://www.HeartAndCholesterol.com.htm>.
2. ศุภชัย ถนอมทรัพย์. กินอย่างไร จึงปลอดภัยจากโรคหัวใจ.
[cited 2004 August 18]. Available from: URL:
<http://www.thaiheart.org/public/index.php>

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวสุวิมล บวรศุภศรี เกิดเมื่อวันที่ 14 มิถุนายน พ.ศ. 2517 ที่อำเภอวังน้ำเขียว จังหวัดนครราชสีมา สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี เกษตรศาสตรบัณฑิต จากคณะเกษตรศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ในปีการศึกษา 2540 รับราชการสังกัดกระทรวงสาธารณสุข ตำแหน่งหัวหน้าฝ่ายเภสัชกรรมชุมชนโรงพยาบาลฝักไถ่ จังหวัดพระนครศรีอยุธยา พ.ศ. 2541 จนถึงปัจจุบัน เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเกษตรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2546



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย