บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ส่วนที่ 1 ไขมันในเลือด

สารไขมันในเลือดที่สำคัญประกอบด้วย คอเลสเทอรอลรูปอิสระ คอเลสเทอรอลรูปเอสเทอริไฟด์ ไตรกลีเซอไรด์ และฟอสโฟลิปิด เนื่องจากไขมันไม่ละลายในน้ำจึงต้องรวมตัวกับโปรตีนเพื่อให้ละลายอยู่ในเลือดได้ โดยกรดไขมันอิสระจะรวมตัวกับอัลบูมิน ไขมันที่เหลือจะอยู่รวมตัวกันเป็นอนุภาคโดยมีโปรตีนที่เรียกว่าอะโปโปรตีนมาห่อหุ้มเพื่อให้ละลายอยู่ในเลือดได้ เรียกสารประกอบดังกล่าวว่าไลโปโปรตีน[2,34-36]

ไลโปโปรตีนในเลือด แบ่งออกเป็น 5 ชนิด ได้แก่ ไคโลไมครอน (chylomicron), very low density lipoprotein (VLDL), indensity lipoprotein (IDL), low density lipoprotein (LDL) และ high density lipoprotein (HDL) โดยแบ่งตามคุณสมบัติความหนาแน่น การเคลื่อนที่ในขั้วอิเล็กตรอน และสารประกอบของไขมันในไลโปโปรตีน[2,34]

ภาวะไขมันในเลือดสูงอาจมีชื่อเรียกหลายอย่าง เช่นภาวะที่มี TC มากเกิน โดยทั่วไปใช้คำว่า 'hypercholesterolemia' ถ้ามีไขมันชนิดอื่น เช่น TG สูง ร่วมด้วยจะใช้คำว่า 'hyperlipidemia' สำหรับคำว่า 'dyslipoproteinemia' มีความหมายกว้างกว่า ซึ่งหมายถึงความผิดปกติของไขมันหลายชนิดกว่า เช่น ความผิดปกติของ HDL โดยมีระดับต่ำกว่าเกณฑ์แต่ระดับ TC ยังปกติ เรียกความผิดปกตินี้ว่า 'dyslipoproteinemia'[35]

ตามแนวทางของ National Cholesterol Education Program III (NCEP III)[37] ได้แบ่งระดับไขมันในเลือดไว้ดังนี้

ระดับ	ภาวะ
TC	
< 200 มก./ดล.	พึงปรารถนา
200-239 มก./ดล.	ค่อนข้างสูง
≥ 240 มก./ดล.	สูง
HDL-C	
< 40 มก./ดล.	ต่ำ (เพศหญิง < 50 มก./ดล.)
≥ 60 มก./ดล.	สูง

ระดับ	ภาวะ
LDL-C	
< 100 มก./ดล.	เหมาะสม
100-129 มก./ดล.	เกือบเหมาะสม
130-159 มก./ดล.	ค่อนข้างสูง
160-189 มก./ดล.	สูง
≥ 190 มก./ดล.	สูงมาก
TG	
< 150 มก./ดล.	ปกติ
150-199 มก./ดล.	ค่อนข้างสูง
200-499 มก./ดล.	สูง
≥ 500 มก./ดล.	สูงมาก

สาเหตุของภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ [2,34,38]

ภาวะไขมันในเลือดสูงไม่ว่าจะเป็นประเภทใดก็ตาม อาจเกิดจากสาเหตุต่อไปนี้คือ

1. **ความผิดปกติทางกรรมพันธุ์**

ผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมซึ่งควบคุมการสังเคราะห์และการเผาไหม้ไลโปโปรตีนชนิดใดชนิดหนึ่งหรือหลายชนิดจะก่อให้เกิดภาวะผิดปกติของระดับไขมันในเลือด เช่น ผู้ที่มีความผิดปกติของยีนซึ่งควบคุมการสร้างตัวรับ LDL-C ที่ตับทำให้จำนวนตัวรับ LDL-C ลดลงเป็นผลให้ระดับ LDL-C ในเลือดสูงขึ้น ความผิดปกติดังกล่าวเรียกว่า ภาวะคอเลสเทอรอลในเลือดสูงในเครือญาติ (familial hypercholesterolemia) การตรวจร่างกายผู้ป่วยประเภทนี้มักพบโค้งสีขาวที่ขอบกระจกตา (corneal arcus) ปื้นเหลืองที่เอ็น (tendon xanthoma) ปื้นเหลืองที่หนังตา (xanthelasma) และเอ็นร้อยหวายหนาตัวผิดปกติ ความผิดปกติดังกล่าวพบได้ประมาณ 1 ใน 500 ของประชากร

แบ่งความผิดปกติออกได้เป็น 2 กลุ่ม

กลุ่มที่ 1 ความผิดปกติถ่ายทอดมาทั้งฝ่ายบิดาและมารดา ไม่มีตัวรับ TC โดยสิ้นเชิง ระดับ TC สูงประมาณ 700-1000 มก./ดล. เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจวายตั้งแต่วัยเด็ก ถ้าไม่ได้รับการบำบัดจะเสียชีวิตตั้งแต่อายุยังไม่ถึง 20 ปี

กลุ่มที่ 2 ความผิดปกติถ่ายทอดมาจากบิดาหรือมารดาฝ่ายใดฝ่ายหนึ่งเท่านั้น ตัวรับ TC มีน้อย ระดับ TC สูงประมาณ 300-500 มก./ดล. ในกลุ่มนี้ถ้าไม่ได้รับการบำบัด จะเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเมื่ออายุประมาณ 30 ปี ไปแล้ว

สำหรับผู้ที่มีความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสังเคราะห์เอนไซม์ไลโปโปรตีนไลเปส ปริมาณ LDL-C ลดลงเป็นผลให้มีระดับไคโลไมครอนในเลือดสูง ในรายที่รุนแรงจะมีระดับ TG ในเลือดสูงเกิน 1000 มก./ดล. และมักพบปื้นเหลืองขึ้นตามลำตัว

2. โรคทางกายหรือยาบางชนิด

หมายถึงภาวะไลโปโปรตีนในเลือดสูง สาเหตุจากโรค ภาวะ หรือยาบางชนิด ที่ทำให้การเผาผลาญสารไขมันผิดปกติ ความผิดปกติดังกล่าวพบได้ประมาณร้อยละ 40 ของผู้ที่มีไขมันในเลือดสูง โดยแบ่งตามชนิดของภาวะไขมันผิดปกติ ดังนี้

2.1 ภาวะ TG สูง เนื่องจากสภาพร่างกายโตเกินไม่สมส่วน (acromegaly) แผลไฟไหม้ไตวายเรื้อรัง เบาหวาน ดื่มสุรา น้ำหนักเกิน ใช้ยาต้านเบต้า ยาคุมกำเนิด กลูโคคอร์ติคอยด์ ไอโซเทรทิโนอิน (isotretinoin) ไธอาไซด์ (thiazide) สูบบุหรี่จัด

2.2 ภาวะ TC สูง เนื่องจากโรคเบื่ออาหารเหตุจิตใจ (anorexia nervosa) ภาวะหยุดไหลของน้ำดี (cholestasis) ขาดฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโต nephrotic syndrome ภาวะขาดฮอร์โมนไทรอยด์ myelomatosis (IgA, IgG) ยาอะมิโอดาโรน (amiodarone) ไซโคลสปอริน (cyclosporin) อะนาบอลิกสเตียรอยด์ (anabolic steroid) โปรเจสติน (progestin) ไธอาไซด์ และยาฆ่าแมลงคลอริเนเตทไฮโดรคาร์บอน (chlorinated hydrocarbon)

3. การบริโภคอาหารที่มีไขมันสูง

หมายถึงภาวะไขมันในเลือดสูง เกิดจากการรับประทานอาหารไม่ถูกหลักโภชนาการ เป็นสาเหตุสำคัญของภาวะผิดปกติของระดับไขมันในเลือด อาจเป็นสาเหตุโดยตรงหรือทางอ้อม ทำให้เพิ่มความรุนแรงของภาวะผิดปกติของระดับไขมันในเลือดเนื่องจากความผิดปกติทางพันธุกรรม จากโรค หรือจากยาบางชนิด

ส่วนที่ 2 โรคหลอดเลือดหัวใจ

โรคหลอดเลือดหัวใจ เป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของประชากรในประเทศอุตสาหกรรม รวมทั้งในประเทศไทยด้วย การศึกษาทางระบาดวิทยาที่สำคัญ พบว่า LDL-C มีความสัมพันธ์ที่ชัดเจนกับการป่วยและการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ คือ เมื่อระดับ TC สูงกว่า 200 มก./ดล. อัตราตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจจะสูงขึ้นตามด้วย[1]

ในประเทศไทย มีการติดตามผลการศึกษาการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจในพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทยนาน 12 ปี พบว่าการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจสัมพันธ์กับการมีระดับไขมันในเลือดสูงเช่นเดียวกับในต่างประเทศ แต่อุบัติการณ์ในประเทศไทยต่ำกว่าคือเกิดเพียงประมาณหนึ่งในสามเท่านั้น สถิติกระทรวงสาธารณสุขพบว่าอัตราตายของโรคหลอดเลือดหัวใจและระบบไหลเวียนในปี 2518 เท่ากับ 16.2 ต่อประชากรหนึ่งแสนคน ในปี 2527 เพิ่มขึ้นเป็น 33.3 ต่อประชากร 1 แสนคน ซึ่งเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งของประเทศ และครองอันดับ 1 เรื่อยมา จนปี 2536 อัตราตายเพิ่มเป็น 55.8 ต่อประชากร 1 แสนคน ในช่วงระยะเวลา 18 ปี อัตราตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจเพิ่มเป็น 3.5 เท่า[36]

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

ภาวะเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจโดยอาศัยจำนวนของปัจจัยเสี่ยงที่มีต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจนอกเหนือจากการมี LDL-C สูง ตามแนวทางของ NCEP III[37] มีดังนี้

ปัจจัยเสี่ยงเชิงบวก (positive risk factor)

1. ชายอายุ $\geq$ 45 ปี หญิง $\geq$ 55 ปี หรือหญิงประจำเดือนหมดก่อนวัย และไม่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนเสริม
2. มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจก่อนอายุ 55 ปี ในบิดา หรือก่อนอายุ 65 ปีในมารดา หรือในญาติสายตรง
3. เป็นความดันโลหิตสูง (ความดันโลหิต $\geq$140/90 มิลลิเมตรปรอท) หรือกำลังใช้ยาลดความดันโลหิต
4. ปัจจุบันสูบบุหรี่
5. ระดับ HDL-C < 40 มก./ดล.

ปัจจัยเสี่ยงเชิงลบ (negative risk factor)

ระดับ HDL-C $\geq$ 60 มก./ดล.

เมื่อมีปัจจัยเสี่ยงเชิงลบ ให้นำไปหักออกจากจำนวนปัจจัยเสี่ยงเชิงบวก ก็จะเป็นจำนวนปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (จำนวนปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเท่ากับ จำนวนปัจจัยเสี่ยงเชิงบวก – 1)

ความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจกับประชากรไทย

ความสัมพันธ์ของภาวะความดันโลหิตสูงกับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในประชากรไทยนั้น ในปัจจุบันมีเพียงการศึกษาในพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทยที่ติดตามผล 12 ปี พบว่ากลุ่มประชากรที่มีความดันโลหิตสูง (ความดันโลหิต > 160/95 มิลลิเมตรปรอท) มีอัตราตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจสูงกว่าประชากรทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีอัตราเสี่ยงสูงถึง 2.52 เท่า ในขณะที่กลุ่มที่มีความดันโลหิตสูงขั้นต้น (ความดันโลหิต 141-160/91-95 มิลลิเมตรปรอท) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ[36]

จากการศึกษาพบว่าฮอร์โมนเพศชายจะลด HDL-C และ TG แต่จะเพิ่มระดับ LDL-C ในทางตรงข้ามฮอร์โมนเพศหญิงจะเพิ่ม HDL-C และ TG แต่จะลด LDL-C การศึกษาในสัตว์ทดลองพบฮอร์โมนเอสโตรเจนในเพศหญิงรบกวนการจับของ LDL-C ที่ผนังหลอดเลือด[36]

วิธีการประเมินระดับความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจ[37]

การประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี มีดังนี้

1. นับจำนวนปัจจัยเสี่ยง
2. เมื่อมีปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่ 2 ข้อ ควรมีการทำนายระดับความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในช่วง 10 ปี โดยใช้ nomogram ที่ได้จากการศึกษาของ Framingham ซึ่งนับจำนวนปัจจัยเสี่ยงจาก อายุ TC HDL-C ความดันโลหิต และการสูบบุหรี่

สำหรับผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยง 1 ข้อหรือไม่มีเลย ไม่จำเป็นต้องประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี เนื่องจากมีโอกาสเกิดน้อยมาก

ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงสุดได้แก่ผู้ที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ และผู้ที่มีความเสี่ยงเท่ากับเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ[37] ได้แก่ ผู้ที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงแข็งอื่น ๆ โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายหลอดเลือดแดงช่องท้องโป่งพอง และมีอาการของหลอดเลือดแดงคาโรติด (carotid) เป็นโรคเบาหวาน และผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงที่มีโอกาสเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี มากกว่าร้อยละ 20

การรักษาด้วยยาลดไขมันในเลือด เริ่มแรกควรมีการประเมินระดับความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจ การเป็นและไม่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ การเป็นโรคหลอดเลือดแดงแข็งอื่น ๆ

การวินิจฉัยและการบำบัดคอเลสเทอรอลสูงทั้งการป้องกันแบบปฐมภูมิและแบบทุติยภูมิตามแนวทางของ NCEP III ใช้ค่า LDL-C เป็นเกณฑ์ร่วมกับการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ จำนวน

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ การลดระดับไขมันในเลือดต้องอาศัยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเสี่ยงและการรักษาด้วยยา โดยมีเกณฑ์ ดังนี้

1. **กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงสุด** คือผู้ที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือมีความเลี่ยงเท่ากับเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ (มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี มากกว่าร้อยละ 20) ควรมีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจ เมื่อ LDL-C ≥ 100 มก./ดล. และควรใช้ยาลดไขมันในเลือดเมื่อมี LDL-C ≥ 130 มก./ดล. โดย LDL-C เป้าหมายคือ <100 มก./ดล. เมื่อ LDL-C มีค่าระหว่าง 100 –129 มก./ดล. ควรให้ยาลดไขมันในเลือดเมื่อมีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเสี่ยงแล้ว LDL-C ยัง > 100 มก./ดล. หรืออาจจะใช้ยานิโคตินิกแอซิด (nicotinic acid) หรือ ไฟเบรท เพื่อปรับเปลี่ยนระดับ TG และ HDL-C ก่อนให้ยาสแตติน

2. **กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงรองลงมา** คือผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงคือมีจำนวนปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตั้งแต่ 2 ข้อ ขึ้นไป และผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี ร้อยละ 10-20 ควรมีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเสี่ยง เมื่อ LDL-C ≥ 130 มก./ดล. ควรใช้ยาลดไขมันในเลือดเมื่อ LDL-C ≥ 160 มก./ดล. และ LDL-C เป้าหมายคือ < 130 มก./ดล.

3. **กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ** คือผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจน้อยกว่า 2 ข้อ ค่า LDL-C ที่ควรเริ่มมีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเสี่ยงคือ ≥ 160 มก./ดล. และควรให้ยาเมื่อ LDL-C ≥ 190 มก./ดล. โดยมีเป้าหมายอยู่ที่ LDL-C < 160 มก./ดล.

เมแทบอลิกซินโดรม (metabolic syndrome)[37]

เป้าหมายสำคัญในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ คือ การลด LDL-C การลดความเสี่ยงจะได้ผลดียิ่งขึ้น เมื่อสามารถลดปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ร่วมด้วย ความผิดปกติของเมแทบอลิกซินโดรมเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจไม่ว่า LDL-C อยู่ในระดับใด เมแทบอลิกซินโดรมเกี่ยวข้องอย่างมากกับภาวะดื้ออินซูลิน ภาวะน้ำหนักเกินและการไม่ออกกำลังกายก็เสริมการเกิดภาวะดื้ออินซูลินแต่ในบางรายก็มีสาเหตุจากกรรมพันธุ์

การวินิจฉัยความผิดปกติของเมแทบอลิกซินโดรมตาม NCEP III ต้องมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องตั้งแต่ 3 ข้อขึ้นไป คือ

1. ภาวะอ้วนลงพุง

รอบเอวผู้ชาย	> 102 เซนติเมตร (> 40 นิ้ว)
รอบเอวผู้หญิง	> 88 เซนติเมตร (> 35 นิ้ว)

2. TG ≥ 150 มก./ดล.

3. HDL-C

ผู้ชาย < 40 มก./ดล.

ผู้หญิง < 50 มก./ดล.

4. ความดันโลหิต ≥ 130/85 มม.ปรอท

5. ระดับน้ำตาลหลังอดอาหาร ≥ 110 มก./ดล.

ภาวะอ้วนลงพุง มีความสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงต่อเมแทบอลิกซินโดรมมากกว่าดัชนีมวลกาย

การควบคุมสาเหตุของเมแทบอลิกซินโดรม ทำได้โดยลดสาเหตุที่เป็น เช่น ภาวะอ้วน การไม่ออกกำลังกาย โดยการควบคุมน้ำหนัก ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ ซึ่งนอกจากจะทำให้ลดระดับ VLDL, LDL-C และเพิ่ม HDL-C ได้ในบางราย ยังสามารถลดความดันโลหิต ลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน และกระตุ้นการทำงานของระบบไหลเวียนโลหิตได้ดีขึ้น และการรักษาปัจจัยเสี่ยงของเมแทบอลิกซินโดรมทั้งจากไขมันและไม่ใช่ไขมันจะลดปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจได้

การรักษาปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว ได้แก่

- การควบคุมความดันโลหิต
- การใช้ แอสไพรินในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเพื่อลดโอกาสเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือด
- การลดระดับ TG และเพิ่ม HDL-C

ความผิดปกติของไขมันในเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน

ความผิดปกติของไขมันในเลือดมีความสำคัญมากต่อการเกิดหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยเบาหวานประเภท 2 ถึงแม้ในผู้ป่วยเบาหวานจะพบได้บ่อยว่ามี TG สูงขึ้น และ/หรือ HDL-C ต่ำ แต่ผลการศึกษาทางคลินิกสนับสนุนว่า LDL-C เป็นเป้าหมายหลักของการรักษาเช่นเดียวกับผู้ที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน เนื่องจากโรคเบาหวานมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเท่ากับผู้ที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตามแนวทางของ NCEP III ดังนั้นเป้าหมายของการลด LDL-C จึง < 100 มก./ดล. และเมื่อผู้ป่วยเบาหวานมี LDL-C ≥ 130 มก./ดล. จำเป็นต้องเริ่มให้ยาลด LDL-C ร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการดำรงชีวิต เมื่อ LDL-C อยู่ในช่วง 100-129 มก./ดล. ที่ baseline หรือในระหว่างการรักษา อาจเพิ่มการลด LDL-C โดยการเพิ่มยา เช่น ไฟเบรทหรือนิโคตินิกแอซิด หรือควบคุมปัจจัยเสี่ยงอื่นอย่างเคร่งครัดรวมทั้งภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ถ้า TG ≥ 200 มก./ดล. non-HDL-C (non HDL-C = TC - HDL-C) จะเป็นเป้าหมายรองในการรักษาจากการลด LDL-C

ภาวะ HDL-C ต่ำ[37]

HDL-C ต่ำเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ เกิดได้จากหลายสาเหตุ ส่วนใหญ่เกิดร่วมกับภาวะดื้ออินซูลิน เช่น

- มี TG สูง
- น้ำหนักมากและโรคอ้วน
- การไม่ออกกำลังกาย
- เบาหวานชนิดที่ 2
- การสูบบุหรี่
- การบริโภคคาร์โบไฮเดรตมาก (มากกว่าร้อยละ 60 ของพลังงาน)
- ยาบางชนิด เช่น ยาต้านเบต้า อะนาบอลิกสเตียรอยด์ โปรเจสโตเจน

ยังไม่มีการกำหนดเป้าหมายของ HDL-C ว่าควรเพิ่มเป็นเท่าใด ถึงแม้ว่าจากการศึกษาทางคลินิกจะชี้ว่า การเพิ่ม HDL-C ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ แต่หลักฐานยังมีไม่เพียงพอที่จะกำหนดเป้าหมายของการรักษา และยาที่มีในปัจจุบันก็ยังเพิ่ม HDL-C ได้ไม่มากพอ อย่างไรก็ตาม หากมี HDL-C ต่ำ ก็ควรได้รับการเอาใจใส่เช่นกัน เป้าหมายหลักในการบำบัดผู้ที่มีระดับ HDL-C ต่ำ คือการลด LDL-C เมื่อคุม LDL-C ได้แล้ว ถ้ามีเมแทบอลิกซินโดรมควรเน้นเรื่องการควบคุมน้ำหนักและออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ ในผู้ที่มี HDL-C ต่ำร่วมกับมี TG สูง (200-499 มก./ดล.) เป้าหมายต่อไปของการรักษาคือ non HDL-C หาก TG < 200 มก./ดล. (มี HDL-C ต่ำ เพียงอย่างเดียว) อาจพิจารณาให้ยาเพื่อเพิ่ม HDL-C เช่นไฟเบรทหรือนิโคตินิกแอซิด อย่างไรก็ตาม การรักษาภาวะ HDL-C ต่ำเพียงอย่างเดียว ส่วนใหญ่จะพิจารณาเมื่อมีโรคหลอดเลือดหัวใจหรือมีความเสี่ยงเท่ากับเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ

ภาวะ TG สูง[37]

ภาวะ TG สูงอาจเกิดจากสาเหตุต่าง ๆ ได้แก่

- น้ำหนักเกินและโรคอ้วน
- ไม่ออกกำลังกาย
- สูบบุหรี่
- ดื่มแอลกอฮอล์มากเป็นประจำ
- บริโภคคาร์โบไฮเดรตมากเกินไป (มากกว่าร้อยละ 60 ของพลังงานที่ได้รับ)

- โรคต่าง ๆ เช่น เบาหวานชนิดที่ 2 ไตวายเรื้อรัง nephrotic syndrome
- ยาบางชนิด เช่น สเตียรอยด์ เอสโตรเจน เรตินอยด์ ยาต้านเบต้าขนาดสูง
- ความผิดปกติทางกรรมพันธุ์

การบำบัดภาวะ TG สูง[37]

การรักษาภาวะ TG สูง ขึ้นกับสาเหตุและความรุนแรง เป้าหมายแรกของการรักษาคือ การควบคุม LDL-C ให้ได้ตามเป้าหมาย เมื่อ TG ค่อนข้างสูง (150-199 มก./ดล.) ควรเน้นให้ผู้ป่วยลดน้ำหนักและเพิ่มการออกกำลังกาย เมื่อค่า TG อยู่ระหว่าง 200-499 มก./ดล. การรักษา non-HDL-C จะเป็นเป้าหมายรอง กรณีที่ TG สูงมาก ($\geq$ 500 มก./ดล.) ซึ่งพบได้น้อย เป้าหมายแรกของการรักษาคือป้องกันตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน โดยใช้ยาลด TG เมื่อ TG ลดลง < 500 มก./ดล. แล้ว จึงพิจารณาลด LDL-C เพื่อลดความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจต่อไป โดยเป้าหมายของระดับ non-HDL-C ที่ต้องการในผู้ที่มี TG $\geq$ 200 มก./ดล. จะมีค่าสูงกว่าระดับ LDL-C เป้าหมายอยู่ 30 มก./ดล. ในทุก ๆ ระดับความเสี่ยง คือ

ระดับ	LDL-C goal (มก./ดล.)	non HDL-C goal (มก./ดล.)
ผู้ที่เป็นหรือมีความเสี่ยงเท่ากับเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ	100	130
ผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจสูง	130	160
ผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจต่ำ	160	190

โภชนบำบัด [34,37,39]

แนวทางการปฏิบัติการควบคุมอาหาร มีดังนี้

1. รับประทานอาหารที่มีกรดไขมันอิ่มตัวน้อยกว่าร้อยละ 7 ของพลังงานที่ได้รับ โดยเลือกรับประทานอาหารที่มาจากสัตว์ลดลง หลีกเลี่ยงน้ำมันพืชที่มีกรดไขมันอิ่มตัวสูง เช่น น้ำมันมะพร้าว น้ำมันปาล์ม

2. รับประทานอาหารที่มีกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อน ร้อยละ 10 ของพลังงานที่ได้รับ เลือกปรุงอาหารโดยใช้น้ำมันพืชที่มีกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อนสูง เช่น น้ำมันเมล็ดดอกคำฝอย น้ำมันเมล็ดดอกทานตะวัน น้ำมันข้าวโพด น้ำมันถั่วเหลือง

3. รับประทานอาหารที่มีกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงเดี่ยว ร้อยละ 20 ของพลังงานที่ได้รับ เลือกปรุงอาหารโดยใช้น้ำมันพืชที่มีกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงเดี่ยว เช่น น้ำมันมะกอก น้ำมันถั่วลิสง

4. รับประทานอาหารที่มีไขมันทั้งหมดไม่เกินร้อยละ 25-35 ของพลังงานที่ได้รับ

5. รับประทานอาหารประเภทแป้ง ร้อยละ 50-60 ของพลังงานที่ได้รับ เลือกบริโภคอาหารที่มีเส้นใย หรือคาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อนเป็นหลัก คือ พวกธัญพืชต่าง ๆ เช่น ข้าวจ้าว ข้าวโพด ข้าวสาลี ข้าวฟ่าง พืชผักตระกูลถั่ว ผักใบเขียว ผลไม้

6. รับประทานอาหารโปรตีนประมาณร้อยละ 15 ของพลังงานที่ได้รับ เลือกรับประทานไข่ขาว นมพร่องมันเนย เนื้อไม่ติดมัน เป็ดหรือไก่ไม่ติดหนัง และปลา เป็นต้น

7. รับประทานอาหารให้ได้พลังงานที่เหมาะสมกับน้ำหนักตัวและกิจกรรมที่ต้องทำ โดยไม่มากเกินไปจนนำไปสู่โรคอ้วน

8. ลดปริมาณ TC ในอาหาร ไม่ควรเกิน 200 มิลลิกรัมต่อวัน หลีกเลี่ยงรับประทานอาหารที่มี TC สูง เช่น ไข่แดง ผลิตภัณฑ์ที่ทำจากไข่แดง (สำหรับไข่แดง จำกัดเพียง 3 ฟองต่อสัปดาห์) เครื่องในสัตว์ ปลาหมึก หอยนางรม หลีกเลี่ยงการปรุงอาหารแบบ ทอด ผัด ควร ปิ้ง ย่าง หรือนึ่งแทน

9. รับประทานอาหารที่มีเส้นใย 20-30 กรัมต่อวัน เช่น ผักใบเขียว ผลไม้

ส่วนที่ 3 ยาลดไขมันกลุ่มสแตติน

กลไกการออกฤทธิ์ของสแตติน[35]

สแตตินออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ TC ที่ตับทั้งที่เป็นสเตอรอลและไม่ใช่สเตอรอล โดยยับยั้งการทำงานของ HMGCoAR แบบแข่งขันอย่างเจาะจง (specific competition) ในการเปลี่ยน HMGCoA เป็นเมวาโลนิกแอซิด ทำให้ตับสังเคราะห์ TC ได้น้อยลง เซลล์ตับจะปรับตัวโดยเพิ่มปริมาณตัวรับ LDL-C ที่ผิวเซลล์เพื่อรับ LDL-C จากกระแสเลือดมาย่อยสลายเป็น TC ทำให้ระดับ LDL-C ในเลือดลดลง การที่เซลล์ตับมี TC ไม่เพียงพอ ทำให้การสร้างและปลดปล่อย VLDL-C จากตับน้อยลง TG จึงลดลงด้วย ส่วน HDL-C เพิ่มขึ้นเล็กน้อย

นอกเหนือจากการลด LDL-C สแตตินยังมีผลเพิ่มการทำงานของเอนโดทิเลียมให้ดีขึ้น กดการอักเสบของรอยโรคในหลอดเลือดและเพิ่มความต้านทานของรอยโรค ยับยั้งการเกิดลิ่มเลือดและการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด[7,40-41]

อันตรกิริยาของยาสแตติน[42]

สแตตินหรือ HMGCoARI เป็นตัวถูกเปลี่ยน (substrate) ของ cytochrome P450 3A4 การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่เกิดจากการได้รับยาที่ยับยั้ง cytochrome P450, 3A4 ทำให้เพิ่มระดับของสแตตินจนอาจทำให้เกิดพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อ มีอาการปวดกล้ามเนื้อ หรือกล้ามเนื้ออ่อนแรงร่วมกับมีระดับครีเอตีน ไคเนส (creatine kinase, CK) เพิ่มขึ้นกว่า 10 เท่าของค่าปกติ และอาจถึงกับเกิดใยกล้ามเนื้อลายสลายตัว (rhabdomyolysis) เนื่องจากมีการทำลายเซลล์เมมเบรนของกล้ามเนื้อลายทำให้มีการรั่วของมัยโอโกลบินออกมาในปัสสาวะหรือเลือดทำให้เกิดโรคไตวายเฉียบพลันและถึงกับเสียชีวิตได้

ยาในกลุ่มสแตตินมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และการถูกทำลายที่แตกต่างกันไป โดย โลวาสแตติน (lovastatin) ซิมวาสแตติน และอะทอร์วาสแตตินเป็นตัวถูกเปลี่ยนโดย cytochrome P450 3A4 ฟลูวาสแตติน (fluvastatin) ถูกเปลี่ยนโดย cytochrome P450 2C9 เซอริวาสแตติน (cerivastatin) ถูกเปลี่ยนโดย cytochrome P450 3A4 และ cytochrome P450 2C9 ส่วนพราวาสแตติน (pravastatin) ไม่ได้ถูกเปลี่ยนโดยเอนไซม์ cytochrome P450ทำให้เกิดอันตรกิริยาที่แตกต่างไป เมื่อมีการให้ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 อาจทำให้ยาที่ถูกเปลี่ยนโดยเอนไซม์ดังกล่าวมีปริมาณเพิ่มขึ้นจนเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้

ต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness)

การศึกษาของ CURVES[4] พบว่ายาอะทอร์วาสแตติน 10 มิลลิกรัมมีประสิทธิผลในการลด LDL-C มากกว่ายาพราวาสแตติน 20 และ 40 มิลลิกรัม ซิมวาสแตติน 20 มิลลิกรัม และมีประสิทธิผลเท่ากับยาซิมวาสแตติน 40 มิลลิกรัม จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาอะทอร์วาสแตตินมีระดับไขมันต่ำกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาพราวาสแตตินและยาซิมวาสแตตินทั้ง 2 ขนาด

Prosser และคณะ[16] ทำการประเมินต้นทุน-ประสิทธิผลของการใช้ยาลดไขมันกลุ่มสแตตินตามลักษณะปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ พบว่าต้นทุน-ประสิทธิผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในด้าน อายุ เพศ การเป็นและไม่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจและระดับ LDL-C การป้องกันแบบปฐมภูมิที่มีการควบคุมอาหารร่วมกับการรักษาด้วยยามีอัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผลที่ต่ำ และการป้องกันแบบทุติยภูมิมีอัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผลต่ำกว่าการป้องกันแบบปฐมภูมิโดยเฉพาะในผู้ชายสูงอายุ

Bradshaw และคณะ[15] ประมาณค่าใช้จ่ายในการใช้ยาสแตตินในทางปฏิบัติจริง หลังจากแก้ไขความไม่ร่วมมือในการใช้ยา (non-adherance) พบว่าค่าใช้จ่ายต่อปีของยาสแตตินประมาณ 22,559-28,413 ปอนด์ต่อ 1000 ราย และเมื่อนำตัวเลขดังกล่าวมาประมาณค่าใช้จ่ายของสถานพยาบาลในการดูแลผู้ป่วยแบบปฐมภูมิและแบบทุติยภูมิ พบว่าต้องใช้เงินถึง 11.8-60 ล้านปอนด์ ดังนั้นการใช้ยาสแตตินควรมีการจัดลำดับความสำคัญโดยใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงก่อน และควรให้ผู้ป่วยมีการปรับเปลี่ยนแบบแผนการดำเนินชีวิตประจำวันเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและช่วยลดค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยไขมันสูงได้

การทำให้มีอัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผลต่ำที่สุด หรือการเพิ่มประสิทธิผลของยาอาจทำได้โดยการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ผู้ป่วยบางรายอาจต้องได้รับไนอาซินหรือเอสโตรเจนร่วมด้วยเพื่อเพิ่มระดับ HDL-C และไลโปโปรตีนเอ[19] และค่าใช้จ่ายในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงจะลดลงถ้ามีการควบคุมอาหารอย่างดี ออกกำลังกายและหยุดสูบบุหรี่ควบคู่ไปกับการรักษาด้วยยา

การใช้ยาสแตตินร่วมกับไฟเบรท

การใช้ไฟเบรทร่วมกับสแตตินมีความเสี่ยงต่อการเกิดพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อ ใยกล้ามเนื้อลายสลายตัวและไตวาย ร้อยละ 3-5[42-43] ความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาร่วมกันนี้ขึ้นกับประสิทธิภาพการทำงานของไต อายุ ภาวะร่างกาย และขนาดยาของสแตตินพยาธิสภาพของการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด

การศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาไฟเบรทร่วมกับยาสแตตินในการลดไขมัน[44-45] พบว่าการให้ยาสแตตินร่วมกับไฟเบรทมีประสิทธิผลดีกว่าการให้ยาตัวใดตัวหนึ่ง ควรมีการติดตามระดับ CK อาการพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อ ทุก ๆ 3 เดือน และควรมีการวัดระดับ ALT อย่างสม่ำเสมอเมื่อมีการให้ยาร่วมกัน มีรายงานกรณีศึกษาที่เกิดใยกล้ามเนื้อลายสลายตัว[46] จากการใช้ยาอะทอร์วาสแตตินร่วมกับเจมไฟโบรซิล หลังจากหยุดยา 2 สัปดาห์ ระดับ CK จึงลดลงสู่ปกติ

ส่วนที่ 4 การประเมินการใช้ยา

American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) 1988[31] ให้คำนิยามของ การประเมินการใช้ยา (drug use evaluation, DUE) ว่า " เป็นกระบวนการประกันคุณภาพการใช้ยา เพื่อให้เกิดความมั่นใจว่าการใช้ยานั้น ๆ เหมาะสม ปลอดภัย และมีประสิทธิภาพ โดยกระบวนการดังกล่าว ต้องทำอย่างมีขั้นตอนและโดยผู้มีความรู้ "

Joint Commission of Accreditation of Health Care Organization (JCAHO) 1990[30] ได้นิยามการประเมินการใช้ยาว่า "เป็นกระบวนการติดตามและประเมินผลการใช้ยาเพื่อให้เกิดความมั่นใจว่า การใช้ยานั้น เหมาะสม ปลอดภัย และมีประสิทธิภาพ โดยกระบวนการดังกล่าวจะต้องดำเนินอย่างมีแบบแผน เป็นระบบและมีเกณฑ์มาตรฐานการใช้ยาเพื่อการรักษา และป้องกัน ทั้งนี้ต้องมีการเก็บและประเมินข้อมูลอย่างสม่ำเสมอเพื่อให้ทราบว่ามีปัญหาจากการใช้ยาเกิดขึ้นหรือไม่รวมถึงการแก้ปัญหาจากการใช้ยาดังกล่าว"

ASHP 1996[32] ให้นิยามของการประเมินการใช้ยา (Medication Use Evaluation) ว่า "เป็นวิธีพัฒนาการปฏิบัติงานโดยเน้นเรื่องการประเมิน และการปรับปรุงกระบวนการรักษาด้วยยา โดยมีเป้าหมายให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์จากการใช้ยาอย่างเหมาะสมที่สุด "

ลักษณะของการประเมินการใช้ยา[31,47-50]

1. ต้องมีเกณฑ์ (ที่เป็นมาตรฐาน) ที่วัดได้เป็นเชิงวัตถุวิสัย เพื่อประเมินความเหมาะสมของการใช้ยา
2. ต้องมีความต่อเนื่อง มีการวางแผน มีการตรวจติดตามที่เป็นระบบ และต้องมีการวิเคราะห์การใช้ยาเชิงลึก เพื่อค้นหาปัญหาจากการใช้ยาที่เกิดขึ้น หรือที่อาจจะเกิดขึ้น
3. มีการแก้ไขปัญหาที่เกิดขึ้น
4. มีระบบเอกสารและการรายงานผลการปฏิบัติ มีคำแนะนำ ข้อเสนอแนะและแนวทางแก้ไข แจ้งให้ทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้องทราบ

วัตถุประสงค์ของการประเมินการใช้ยาเพื่อ[30,32,47-48,50-51]

1. ส่งเสริมให้มีการรักษาด้วยยาที่เหมาะสม
2. ป้องกันปัญหาที่เกิดจากการใช้ยา
3. ประเมินประสิทธิผลของการรักษาด้วยยา
4. เพิ่มความปลอดภัยของผู้ป่วยในการใช้ยา

5. สร้างข้อตกลงร่วมกันในสหวิชาชีพ เกี่ยวกับกระบวนการใช้ยา

6. กระตุ้นให้มีการปรับปรุงกระบวนการใช้ยา

7. กระตุ้นให้มีมาตรฐานในกระบวนการใช้ยา

8. ส่งเสริมโอกาสในการประเมินคุณค่าของการปฏิบัติงานด้านการใช้ยาที่เริ่มขึ้นใหม่โดยผ่านการสร้างเกณฑ์มาตรฐานทั้งจากผลการรักษาผู้ป่วยและการใช้ทรัพยากร

9. ลดการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมที่เกิดจากความแตกต่างของกระบวนการใช้ยา

10. กำหนดว่าควรให้ความรู้หรือข้อมูลแก่วิชาชีพใดโดยเฉพาะ ที่อาจจำเป็นสำหรับทีมดูแลผู้ป่วย

11. ลดค่าใช้จ่ายในการใช้ยา

12. ให้บรรลุมาตรฐานต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็นมาตรฐานการปฏิบัติวิชาชีพ มาตรฐานการยอมรับของวิชาชีพ และกฎหมายหรือข้อบังคับของรัฐบาล

ตัวบ่งชี้ถึงความจำเป็นต้องมีการประเมินการใช้ยา[32]

การเกิดเหตุการณ์บางอย่าง (ตัวบ่งชี้) เป็นโอกาสที่ดีในการเริ่มต้นให้มีการประเมินการใช้ยา ตัวอย่างเช่น

- การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ได้แก่ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ป้องกันได้ การเกิดพิษจากยา มีความผิดพลาดจากการใช้ยา
- ความล้มเหลวของการรักษา เช่น การกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลอีก การดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย
- การมีส่วนร่วมของเภสัชกร เพื่อช่วยให้การรักษาด้านยาหรือการดูแลผู้ป่วยดีขึ้น
- มีการใช้หรือมีความต้องการใช้ยาที่ไม่ได้อยู่ในสูตรตำรับหรือบัญชียาของโรงพยาบาล
- ผู้ป่วยไม่มีความพึงพอใจในการรักษา หรือมีคุณภาพชีวิตแย่ลง

ขั้นตอนการประเมินการใช้ยา[32,48-51]

1. กำหนดผู้มีหน้าที่รับผิดชอบ ทั้งตัวบุคคลและกลุ่มคณะในการประเมินการใช้ยา

2. พัฒนากลไก (ตัวบ่งชี้) เพื่อให้มีการติดตาม เฝ้าระวังการใช้ยาอย่างเป็นระบบ

3. จัดลำดับความสำคัญของยาที่ต้องการประเมินการใช้ยา

4. แจ้งทีมดูแลผู้ป่วยและผู้ที่เกี่ยวข้องในโรงพยาบาล เกี่ยวกับวัตถุประสงค์และผลดีที่คาดว่าจะได้จากกระบวนการประเมินการใช้ยา

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

5. ตั้งเกณฑ์ แนวทาง วิธีการรักษา และมาตรฐานในการบริบาลผู้ป่วย สำหรับยาและกระบวนการใช้ยาแต่ละชนิด โดยมีหลักฐานอ้างอิงทางวิทยาศาสตร์ที่น่าเชื่อถือ จากวารสารทางการแพทย์ และทางเภสัชกรรม

6. ให้ความรู้แก่ทีมดูแลผู้ป่วย เพื่อสนับสนุนให้มีการใช้เกณฑ์ แนวทางวิธีการรักษา ตลอดจนมาตรฐานในการบริบาลผู้ป่วย

7. จัดตั้งกลไก เพื่อให้มีการประสานงานทีมดูแลผู้ป่วยได้อย่างทันท่วงที

8. ทดลองใช้ เกณฑ์ แนวทาง วิธีการรักษาและมาตรฐานของการบริบาลในกระบวนการใช้ยา

9. เก็บรวบรวมข้อมูล และประเมินผลการบริบาล

10. พัฒนาและเริ่มใช้แผนเพื่อปรับปรุงกระบวนการใช้ยา โดยอาศัยข้อมูลที่ได้จากการประเมินการใช้ยา (ถ้ามี)

11. ประเมินประสิทธิภาพของงานที่ทำไป และปรับปรุงการจัดเก็บเอกสารให้เป็นระบบ

12. นำข้อปรับปรุงมาเป็นเกณฑ์ แนวทาง วิธีการรักษา และมาตรฐานการบริบาล เมื่อเห็นสมควร

13. มีการทำซ้ำให้ครบวงจร ในเรื่องการวางแผน การประเมิน และการดำเนินการ เพื่อให้มีการปรับปรุงกระบวนการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง

14. ประเมินประสิทธิภาพ ของการประเมินการใช้ยาอย่างสม่ำเสมอ และปรับปรุงให้ดีขึ้นตลอดเวลา

วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล[21,30-31,48-51]

วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูลเพื่อทำการประเมินการใช้ยาเชิงคุณภาพ สามารถทำได้หลายวิธี คือ

Retrospective study เป็นการเก็บข้อมูล เพื่อประเมินผลย้อนหลัง หลังจากผู้ป่วยสิ้นสุดการบำบัดด้วยยา หรือกลับบ้านแล้ว เป็นวิธีที่ไม่สามารถปรับเปลี่ยนวิธีการรักษา เพื่อแก้ไขปัญหาที่ไม่เหมาะสมหากเกิดกับผู้ป่วยได้

Concurrent study เป็นการเก็บข้อมูล ขณะที่ผู้ป่วยกำลังได้รับการรักษาด้วยยานั้นอยู่ เพื่อประเมินว่าการใช้ยานั้นเหมาะสมตามเกณฑ์ที่กำหนดหรือไม่ ถ้ามีปัญหา ความไม่เหมาะสม หรือไม่ปลอดภัยในการใช้ยา สามารถปรับเปลี่ยน หรือแก้ไขปัญหาการใช้ยานั้นในขณะรักษาได้

Prospective study เป็นการเก็บข้อมูล ก่อนผู้ป่วยได้รับยา หลังจากที่แพทย์ตรวจผู้ป่วยและวางแผนการรักษาไว้แล้ว โดยเทียบกับเกณฑ์ที่กำหนดไว้ ถ้าผลการประเมินพบว่า แผนการรักษาของแพทย์ไม่เหมาะสม สามารถปรับเปลี่ยนแผนการรักษาก่อนที่ผู้ป่วยได้รับยานั้น ๆ ได้

การกำหนดเกณฑ์การใช้ยา[47]

เกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินการใช้ยาต้องเป็นเกณฑ์ที่ได้ผ่านการพิจารณาอย่างรอบคอบ และมีขั้นตอนในการพิจารณาก่อนที่จะเขียนเป็นลายลักษณ์อักษร โดยทั่วไปขั้นตอนในการพัฒนาเกณฑ์สำหรับการประเมินการใช้ยาแต่ละชนิด มีดังนี้

1. สืบค้นข้อมูล
2. ร่างเกณฑ์ร่วมกับที่ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเฉพาะเรื่องยานั้น
3. นำร่างเกณฑ์มาทดลองใช้เพื่อปรับปรุงให้เหมาะกับการใช้งานจริง
4. คณะกรรมการการประเมินการใช้ยา หรือกลุ่มผู้ดำเนินงาน ทำการประเมินแก้ไขร่างเกณฑ์และอนุมัติเพื่อนำเสนอคณะกรรมการอื่นที่เกี่ยวข้องต่อไป
5. คณะกรรมการการบริหารหรือคณะแพทย์พิจารณาอนุมัติเกณฑ์

คุณสมบัติของเกณฑ์ที่ดีมีดังต่อไปนี้ [47-50]

1. เป็นเกณฑ์ที่ใช้งานได้จริง มีความชัดเจน สมบูรณ์ รัดกุม (concise) และมีความจำเพาะโดยกำหนดเป็นตัวเลขที่วัดได้ เพื่อง่ายต่อการตัดสินใจ ไม่ควรใช้คำคุณศัพท์ เช่น บ่อย สูง ต่ำ อันจะทำให้ผู้ประเมินต้องสร้างเกณฑ์มาตัดสินอีกครั้ง ซึ่งถ้ามีผู้ประเมินหลายคนก็จะเกิดความแตกต่างในการประเมิน

2. เป็นเกณฑ์ที่เชื่อถือได้ ตัวบ่งชี้ต่าง ๆ ควรใช้เครื่องมือและสเกลการวัดที่มีความเท่ากันทุกช่วง ไม่ควรเป็นตัวบ่งชี้ที่อาศัยความรู้สึกเป็นเกณฑ์ ตัวบ่งชี้ที่ดีไม่ควรต้องอาศัยการตัดสินใจหรือแปลความหมายอีกครั้ง และไม่ว่าผู้ประเมินเป็นใครก็จะตัดสินได้ข้อสรุปตรงกัน

3. เป็นเกณฑ์ที่กำหนดขึ้นอย่างมีเหตุผล เหมาะสมกับสถานการณ์ของโรงพยาบาลนั้น ๆ ไม่ตั้งเกณฑ์ต่ำกว่ามาตรฐานหรือสูงเกินจนในความเป็นจริงดำเนินการไม่ได้

4. เป็นเกณฑ์ที่ตรงกับปัญหาหรือเกี่ยวข้องกับสิ่งที่ต้องการติดตามจริงๆ

ในทางปฏิบัติอาจใช้เกณฑ์เพียง 2-3 ข้อเพื่อคัดกรองเบื้องต้น เพื่อให้เหลือจำนวนปัญหาตัวอย่างในการศึกษาพอสมควร ซึ่งเรียกว่าเกณฑ์คัดกรอง (screening criteria) เช่น เกณฑ์สูงสุด – ต่ำสุดของขนาดยา ระยะเวลาในการสั่งใช้ยาที่เป็นตัวเลขชัดเจน แล้วคัดกรองด้วยบุคลากรผู้ช่วยหรือคอมพิวเตอร์ จะสามารถทราบและแก้ปัญหาของการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มใหญ่ในเวลาที่เร็วขึ้น สำหรับรายที่ไม่เข้าเกณฑ์อาจทำการประเมินเชิงลึกต่อไป

ส่วนประกอบของเกณฑ์ที่สมบูรณ์[49,51-52]

เกณฑ์มักประกอบด้วยส่วนต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องในขั้นตอนการใช้ยาในส่วนการสั่งใช้ยา เป็นการประเมินกระบวนการและผลลัพธ์ เกณฑ์ที่ใช้มักจะประกอบด้วย

1. เหตุผลของการใช้ยานั้นและข้อห้ามใช้ของยานั้น คือ ข้อกำหนดว่าจะให้ใช้และห้ามใช้ยาชนิดนั้นในกรณีใด

2. กรณีที่ยานั้นถูกขับออกทางไต เมื่อมีการทำงานของไตลดลง เกณฑ์ก็จะต้องกำหนดว่าจะต้องปรับแบบแผนการให้ยาอย่างไร

3. ตัวบ่งชี้ที่ต้องคอยติดตามประเมินก่อนและระหว่างใช้ยา ตัวบ่งชี้อาจใช้ทั้งตัวบ่งชี้อาการและอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วย เช่น ความดันโลหิต อัตราการเต้นหัวใจ หรือค่าตัวบ่งชี้ที่อาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ครีเอตินีน (creatinine) เซลล์เม็ดเลือด ทั้งก่อนและระหว่างใช้ยานั้น เป็นต้น

4. อันตรกิริยาของยา ที่อาจเกิดขึ้นในขณะกำลังใช้ยา เกณฑ์ต้องกำหนดว่ายาตัวใดที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญกับยาที่กำลังประเมิน และปรับแผนการให้ยาอย่างไร

5. ปัญหาแทรกซ้อนหรืออาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น คืออาการหรือกลุ่มอาการที่เกณฑ์กำหนดให้ผู้ประเมินคอยเฝ้าระวังติดตามดูเมื่อมีการใช้ยา และถ้าเกิดมีปัญหาแทรกซ้อนหรืออาการไม่พึงประสงค์ขึ้น เกณฑ์ก็ต้องกำหนดไว้ด้วยว่าจะแก้ไขอย่างไร

6. ผลลัพธ์ของการรักษา คือสิ่งที่กำหนดให้ผู้ประเมินได้ทราบว่าให้ดูผลการรักษาอย่างไร เช่น ถ้าเป็นยาต้านจุลชีพ อาจกำหนดเกณฑ์ผลการรักษาด้วยการให้ทำการเพาะเชื้อและดูความไวของเชื้อต่อยา วัดอุณหภูมิผู้ป่วย นับเซลล์เม็ดเลือด เป็นต้น ตัวบ่งชี้ต่าง ๆ ในข้อที่ 3 ก็เป็นสิ่งที่จะช่วยชี้วัดถึงสัมฤทธิผลของการรักษาด้วย

เกณฑ์การคัดเลือกยาที่ควรทำการประเมินการใช้ยา[28,30,32,47,49-51]

การคัดเลือกยาที่จะทำการประเมินการใช้ยาจะไม่ใช้วิธีสุ่ม แต่จะพิจารณาโดยอิงปัญหาที่น่าจะเกิดจากยานั้น และปัญหานั้นอาจส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยส่วนใหญ่ หรืออาจมีอันตรายรุนแรง หรือมีค่าใช้จ่ายสูง โดยพิจารณาจาก

1. ยาที่มีโอกาสเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

2. ยาซึ่งอาจมีปฏิกิริยาระหว่างยากับยา ยากับอาหาร หรือยากับสารที่ใช้ตรวจวินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์ได้ง่าย

3. ยาที่ใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดพิษ หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ง่าย เช่น ผู้ป่วยเด็ก ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับ ไต ผิดปกติ

4. ยาที่มีอัตราการใช้สูง หรือมีแนวโน้มการใช้สูงขึ้นอย่างรวดเร็ว

5. ยาที่มีราคาแพง มีมูลค่าการใช้สูง

6. ยาที่มี Therapeutic index แคบ และอาจเกิดพิษได้ง่ายในขนาดการใช้ปกติ เช่น ยารักษามะเร็ง

7. ยาซึ่งจะมีประสิทธิภาพสูงเมื่อใช้ด้วยวิธีถูกต้องเท่านั้น

8. ยาที่มีการเปลี่ยนแปลงความไวของเชื้อต่อยา

9. ยาที่คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดต้องการให้ศึกษาเพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาคัดเลือกยา

ซึ่งส่วนใหญ่ ยาที่คัดเลือกเพื่อทำการประเมินการใช้ยาในลำดับต้น ๆ มักเป็นยาที่เข้าเกณฑ์ตามที่กำหนดข้างต้นมากกว่า 1 ข้อ

บทบาทของเภสัชกรในงานประเมินการใช้ยา[30-32,47-48,51]

1. เป็นผู้นำเสนอโครงการประเมินการใช้ยา โดยระบุชนิดของยาหรือกลุ่มยาที่เป็นปัญหาอย่างชัดเจน

2. มีส่วนร่วมกับแพทย์ในการจัดทำเกณฑ์การใช้ยาที่เหมาะสม โดยเป็นผู้สืบค้นข้อมูลทางวิชาการเกี่ยวกับตัวยานั้นให้กับแพทย์

3. เก็บรวมรวมข้อมูลการใช้ยา ทำการประเมินการสั่งใช้ยาเปรียบเทียบกับเกณฑ์ที่ตั้งไว้

4. วิเคราะห์ข้อมูล และประเมินผลที่ได้ ตลอดจนนำเสนอผลที่ได้ แก่แพทย์ ผู้บริหาร และบุคลากรอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

5. เสนอกิจกรรมการแก้ไขปัญหาแก่แพทย์ ในกรณีที่พบพฤติกรรมที่เบี่ยงเบนไปจากเกณฑ์มาตรฐาน

6. ประเมินประสิทธิภาพของงานอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ

มาตรการแก้ไขปัญหาที่เกิดขึ้น[30-32,51]

เมื่อทราบปัญหา และสาเหตุของปัญหาแล้วจะต้องหามาตรการแก้ไข ซึ่งอาจทำได้หลายแบบ แล้วแต่โอกาสและความเหมาะสม หรือข้อตกลงร่วมกันในทีมดูแลผู้ป่วย เช่น

1. จดหมายหรือโทรศัพท์ถึงแพทย์โดยตรง
2. บันทึกข้อความลงในเวชระเบียนผู้ป่วย
3. จัดอบรม สัมมนา ประชุมวิชาการ ในหัวข้อที่เกี่ยวข้อง
4. จดหมายข่าว เพื่อให้ข้อมูลทางวิชาการที่ถูกต้อง
5. นำเสนอต่อผู้บริหารในที่ประชุมคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด
6. กำหนดผู้สั่งใช้ยาโดยเฉพาะ เช่นให้เฉพาะแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขานั้น ๆ
7. กำหนดราคายาต่อหนึ่งใบสั่งใบยา เช่น ผู้ป่วยใน ราคายาไม่ควรเกิน 400 บาท ต่อ 1 ใบสั่ง เป็นต้น ถ้าราคายาเกินควรขอใบอนุมัติจากหัวหน้ากลุ่มงานต่อไป
8. จัดทำแนวทางมาตรฐานการใช้ยา

ปัจจัยที่ทำให้โครงการประเมินการใช้ยาล้มเหลว[30-32,48-49,51]

1. ขาดการสนับสนุนจากผู้บริหาร
2. โครงการที่กระทำเป็นครั้งคราว ขาดการติดตามอย่างต่อเนื่อง มักจะระมัดระวังการใช้ยาเฉพาะช่วงที่ประกาศใช้โครงการ
3. การไม่เห็นความสำคัญของการประเมินการใช้ยาและไม่ได้รับความร่วมมือจากแพทย์ในการปฏิบัติ
4. ไม่มีการกำหนดนโยบาย และบทบาทของผู้ปฏิบัติงานแต่ละส่วนอย่างชัดเจน
5. ขาดการประสานงานที่ดีและมีประสิทธิภาพ กับแผนกต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง
6. การจัดทำเอกสารไม่ดี ไม่เป็นระบบ
7. ขาดความร่วมมือของเภสัชกรที่ปฏิบัติงานด้วยกัน เภสัชกรทุกคนควรมีส่วนรับรู้ในโครงการ เภสัชกรที่ประจำอยู่ ณ ที่ใดจะมีความชำนาญและรอบรู้เรื่องยาที่ตนเองเกี่ยวข้องมากกว่าผู้อื่นจึงเหมาะที่จะเป็นผู้ที่มีส่วนร่วมในการประเมินการใช้ยาเฉพาะในโรคนั้นหรือยากลุ่มที่ตนเองมีความถนัด
8. การประเมินการใช้ยาบางตัวในกลุ่มยาที่มีลักษณะการใช้ใกล้เคียงกัน มักทำให้เกิดพฤติกรรมการเลี่ยงการใช้ยาที่กำลังศึกษา และไปใช้ยาตัวอื่นในกลุ่มเดียวกันที่ไม่มีการศึกษาแทน

การศึกษาของศศิธร ศิริวราศัย[53] พบว่ายาซิมวาสแตตินถูกจัดอยู่ในกลุ่มบี ซึ่งถือว่ามีความจำเป็นในการดำเนินการประเมินการใช้ยาในระดับที่ 2 คือต้องมีการประเมินการใช้ยาทั้งในเชิงปริมาณและเชิงคุณภาพ โดยการประเมินการใช้ยาในเชิงคุณภาพ ประเมินในแง่ของเหตุผลในการใช้ยา ข้อปฏิบัติระหว่างการใช้ยา และผลการรักษา โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังหรือขณะผู้ป่วยกำลังใช้ยา และการประเมินในเชิงปริมาณมีการประเมินทั้งปริมาณการใช้ยาและมูลค่า

Abookire และคณะ[54] ประเมินความเหมาะสมของการใช้ยากลุ่มสแตตินเปรียบเทียบกับ NCEP II พบว่ามีการใช้ยากลุ่มสแตตินโดยไม่จำเป็นในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจร้อยละ 69 ผู้ที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ ร้อยละ 47 และในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ ร้อยละ 88 ไม่ได้รับยาสแตติน ผลการติดตามการทำงานของตับไม่สัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาสแตติน

การศึกษาการประเมินการใช้ยาลดไขมันในเลือดกลุ่มสแตตินเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลสมุทรสาคร จำนวน 75 ราย มีอายุเฉลี่ย 60 ปี พบว่าเป็นการเลือกใช้ยาเพื่อป้องกันแบบปฐมภูมิ ร้อยละ 77.3 พบความไม่เหมาะสมของการใช้ยา คือเริ่มให้ยาโดยยังไม่ได้ให้ผู้ป่วยจำกัดอาหารหรือจำกัดอาหารเป็นระยะเวลาสั้นกว่าที่แนะนำ ร้อยละ 56 ไม่มีผลการวัดระดับไขมันในเลือดหลังจากได้รับยา ร้อยละ13.3 มีการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ คือเป็นโรคตับ ร้อยละ 1.3 พบอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ร้อยละ 13.3 มีการสั่งใช้ยาที่มีอันตรกิริยากับยากลุ่มสแตติน ร้อยละ 4[55]

มนฤดี สุขมา[56] ประเมินการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยนอก แผนกอายุรกรรม ของโรงพยาบาลเลิดสิน จำนวน 385 ราย อายุเฉลี่ย 68 ปี มีโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจมากกว่า 2 ข้อขึ้นไป ส่วนใหญ่เลือกใช้ยาเพื่อป้องกันปฐมภูมิ พบความไม่เหมาะสมในแง่ข้อบ่งใช้ ร้อยละ 58 คือ เริ่มให้ยาไม่ได้ให้ผู้ป่วยจำกัดอาหาร หรือจำกัดเป็นระยะเวลาสั้นกว่าที่แนะนำ ร้อยละ 18 ไม่มีผลการวัดระดับไขมันในเลือดหลังจากได้รับยา ร้อยละ 7 มีการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ ร้อยละ 1 และมีการสั่งใช้ยาที่มีอันตรกิริยากับยากลุ่มสแตติน ร้อยละ 66.67

ประไพ เถลิงโชค และคณะ[57] ประเมินการสั่งใช้ยาลดไขมันในเลือดกลุ่มสแตติน ณ โรงพยาบาลราชวิถี โดยทำการศึกษาย้อนหลัง จากใบกำกับการสั่งใช้ยา เวชระเบียนผู้ป่วย และฐานข้อมูลจากคอมพิวเตอร์ พบว่ามีการสั่งใช้ยาเพื่อเป็นการป้องกันขั้นปฐมภูมิ และทุติยภูมิตรงตามเกณฑ์ร้อยละ 85.1 และ 80.5 ตามลำดับเนื่องจากมีการจำกัดแพทย์ผู้มีสิทธิสั่งใช้ยาลดไขมันกลุ่มสแตติน ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มใช้ยาพบว่า ร้อยละ 8.3 ไม่ระบุระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วย ไม่ระบุค่า AST ร้อยละ 61.5 และไม่ระบุค่า CK ร้อยละ 97.4

พัชรินทร์ สุภาพโสภณ[58] ทำการศึกษารูปแบบการสั่งใช้ยากลุ่มสแตติน ณ โรงพยาบาลรามาธิบดีแบบย้อนหลังโดยเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลผู้ป่วยนอกและเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาลรามาธิบดีที่เริ่มต้นใช้ยากลุ่มสแตตินเป็นครั้งแรก พบว่ามีการสั่งใช้ยาที่สอดคล้องกับแนวทางของ NCEP II ร้อยละ 50 ของการสั่งใช้ยาทั้งหมด และไม่สอดคล้องกับแนวทางร้อยละ 26.15 คำนวณเป็นค่ายาที่เกินความจำเป็นโดยใช้ค่ายาเฉลี่ยต่อการนัดครั้งแรก มีมูลค่าถึง 125,596 บาท และไม่สามารถวิเคราะห์ได้ร้อยละ 22.69

ปราณี เหมวิมล และคณะ[59] ทำการประเมินการใช้ยากลุ่มสแตตินในโรงพยาบาลเลิดสิน โดยกำหนดเกณฑ์การใช้ยาเฉพาะกับผู้ป่วยที่เป็นการป้องกันแบบปฐมภูมิ ที่มีปัจจัยเสี่ยง $\geq$ 2 ข้อ หรือเป็นการป้องกันแบบทุติยภูมิเท่านั้น โดยเก็บข้อมูล 2 ช่วง ให้แพทย์แนบแบบประกอบการใช้ยาทุกครั้ง ผลการประเมินพบว่าการประเมินการใช้ยาในช่วงแรก ข้อบ่งใช้ของยาส่วนใหญ่เพื่อป้องกันแบบปฐมภูมิ การประเมินในช่วงหลังข้อบ่งใช้ของยาส่วนใหญ่เพื่อป้องกันแบบทุติยภูมิ ผู้ป่วยที่ได้ยาเพื่อป้องกันแบบปฐมภูมิที่มีปัจจัยเสี่ยง $\geq$ 2 ข้อ และผู้ป่วยที่ได้รับยาเพื่อป้องกันแบบทุติยภูมิบรรลุเป้าหมายในการรักษา ร้อยละ 40.98 และ 17.05 ตามลำดับ

ผลการศึกษาเหล่านี้ แสดงให้เห็นว่า การสั่งใช้ยาลดไขมันในเลือดกลุ่มสแตตินส่วนใหญ่ยังไม่เหมาะสม ทำให้เกิดการใช้ยาที่ฟุ่มเฟือยเกินความจำเป็นและอาจเกิดผลเสียต่อผู้ป่วย ซึ่งการดำเนินการประเมินการใช้ยาช่วยลดความไม่เหมาะสมของการใช้ยาได้ เพิ่มคุณภาพในการดูแลผู้ป่วย ลดปริมาณการใช้ยา ลดค่าใช้จ่ายทางด้านยา และลดความผิดพลาดจากกระบวนการรักษาได้