

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ภาวะไขมันในเลือดสูงเป็นภาวะซึ่งมีไขมันโคเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์เพิ่มขึ้นสูงทั้ง สองชนิด หรือชนิดใดชนิดหนึ่งสูง การพิจารณาใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดสามารถใช้ยาลดระดับ ไขมันในเลือดเพียงตัวเดียว หรือใช้ยา 2 ตัวร่วมกัน ซึ่งจากการศึกษาเรื่องการใช้ยาลดระดับไขมันใน เลือดในผู้ป่วยสูงอายุ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ( พิมพ์พันธุ์, 2541 ) พบว่ายาลดระดับไขมันในเลือดที่ ใช้ร่วมกันมากที่สุดคือการใช้ยากุ่ม statin ร่วมกับยากุ่ม fibrate ซึ่งการใช้ยาทั้ง 2 กลุ่มดังกล่าวร่วม กัน จากรายงานการศึกษาในต่างประเทศพบว่ามีประสิทธิภาพสูงในการลดระดับไขมันในเลือด ได้ดี แต่ในขณะที่เดียวกันการใช้ยา 2 กลุ่มนี้ร่วมกันจะทำให้เกิดอันตรกิริยา ( drug interaction ) ในการเพิ่ม ภัยเสี่ยงของการเกิด Myopathy และ Rhabdomyolysis ได้ นอกจากนี้ยังมีผลต่อการทำงานของตับ ดังนั้น ในการศึกษาวิจัยนี้จึงเป็นการศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยากุ่ม statin ร่วมกับยากุ่ม fibrate ในผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูง โดยประชากรที่ทำการศึกษาเป็นผู้ป่วย นอกที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

การศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยากุ่ม statin ร่วมกับยากุ่ม fibrate : โดยทำการศึกษาใน กลุ่มตัวอย่างจำนวน 105 ราย จากผลการศึกษาพบว่าก่อนที่กลุ่มตัวอย่างดังกล่าวจะได้รับการสั่งใช้ ยาร่วมกันนี้ มีผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยากุ่ม statin หรือยากุ่ม fibrate มาก่อน และมีผู้ป่วย ส่วนน้อยที่ได้รับการสั่งใช้ยากุ่ม statin ร่วมกับยากุ่ม fibrate ตั้งแต่ต้น ได้ผลดังนี้

- ผลการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือด

1. ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการสั่งใช้ยากุ่ม statin ก่อนได้รับร่วมกับยากุ่ม fibrate พบว่าก่อนได้รับการสั่งใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด กลุ่มตัวอย่างมีระดับเฉลี่ยของระดับ โคเลสเตอรอลรวม (TC)  $292.94 \pm 133.85$  มก./ดล. ระดับ LDL-C  $181.87 \pm 59.81$  มก./ดล. ระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG)  $215.8 \pm 105.45$  มก./ดล. และระดับ HDL-C  $51.36 \pm 11.47$  มก./ดล. ซึ่ง พบว่ามีระดับ LDL-C  $> 160$  มก./ดล. ขณะที่ได้รับการใช้ยากุ่ม statin แล้ว พบว่ามีการลดลงของ ระดับของโคเลสเตอรอลรวม (TC) ร้อยละ  $7.46 \pm 27.66$  ( $p < 0.05$ ) และการลดระดับ LDL-C ร้อยละ  $16.74 \pm 37.29$  ( $p < 0.05$ ) ไม่สามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) ไม่มีผลเพิ่มระดับ

HDL-C และพบว่าอัตราส่วนของ TC/HDL-C และ LDL-C/HDL-C มีอัตราส่วนลดลงที่  $p < 0.4$  และ  $p < 0.5$  ตามลำดับ เมื่อได้รับยากลุ่ม fibrate ร่วมเข้าไปพบว่าระดับโคเลสเตอรอลรวม (TC) ลดลงร้อยละ  $1.59 \pm 27.99$  ( $p < 0.2$ ) และระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ  $2.46 \pm 58.8$  ( $p < 0.5$ ) ส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) มีระดับลดลงถึงร้อยละ  $30.49 \pm 42.78$  ( $p < 0.005$ ) และระดับ HDL-C มีค่าเพิ่มขึ้นร้อยละ  $15.35 \pm 24.21$  ( $p < 0.01$ ) ทำให้อัตราส่วนของ TC/HDL-C และ LDL-C/HDL-C มีค่าลดลง ( $p < 0.05$  และ  $p < 0.5$  ตามลำดับ)

2. ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการตั้งใช้ยากลุ่ม fibrate ก่อนได้รับร่วมกับยากลุ่ม statin พบว่าก่อนได้รับการตั้งใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด กลุ่มตัวอย่างมีระดับเฉลี่ยของระดับโคเลสเตอรอลรวม (TC)  $242.84 \pm 45.02$  มก./คต. ระดับ LDL-C  $153.85 \pm 41.69$  มก./คต. ระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG)  $268.23 \pm 134.21$  มก./คต. และระดับ HDL-C  $48.11 \pm 9.72$  มก./คต. ซึ่งพบว่า มีระดับ LDL-C  $< 130$  มก./คต. ขณะที่ได้รับการใช้ยากลุ่ม fibrate แล้วพบว่ามีการลดลงของระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) ร้อยละ  $18.32 \pm 40.99$  ( $p < 0.005$ ) และระดับ HDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ  $9.24 \pm 21.41$  ( $p < 0.025$ ) ไม่สามารถลดระดับของโคเลสเตอรอลรวม (TC) และระดับ LDL-C เมื่อได้รับยากลุ่ม statin ร่วมเข้าไปพบว่ามีการลดลงของระดับโคเลสเตอรอลรวม (TC) ร้อยละ  $13.06 \pm 20.87$  ( $p < 0.001$ ) และระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ  $21.52 \pm 21.66$  ( $p < 0.001$ ) ระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) ลดลงร้อยละ  $0.91 \pm 44.31$  ( $p < 0.4$ ) ส่วนระดับ HDL-C มีการเพิ่มขึ้นร้อยละ  $2.75 \pm 17.45$  อย่างไม่มีนัยสำคัญ ทำให้อัตราส่วนของ TC/HDL-C และ LDL-C/HDL-C มีค่าลดลง ( $p < 0.005$  และ  $p < 0.001$  ตามลำดับ)

3. กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการตั้งใช้ยากลุ่ม statin ร่วมกับยากลุ่ม fibrate ตั้งแต่ต้น พบว่าก่อนได้รับการตั้งใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด กลุ่มตัวอย่างมีระดับเฉลี่ยของระดับโคเลสเตอรอลรวม (TC)  $289.59 \pm 51.69$  มก./คต. ระดับ LDL-C  $174.43 \pm 41.37$  มก./คต. ระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG)  $372.57 \pm 139.30$  มก./คต. และระดับ HDL-C  $47.57 \pm 5.91$  มก./คต. เมื่อได้รับการใช้ยากลุ่ม statin ร่วมกับยากลุ่ม fibrate แล้วพบว่า ระดับของโคเลสเตอรอลรวม (TC) ลดลงร้อยละ  $17.27 \pm 15.84$  ( $p < 0.005$ ) ระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ  $25.24 \pm 18.28$  ( $p < 0.025$ ) ระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) ลดลงร้อยละ  $41.56 \pm 34.30$  ( $p < 0.001$ ) และมีผลเพิ่มระดับ HDL-C ได้ร้อยละ  $51.24 \pm 52.84$  ( $p < 0.1$ ) ทำให้อัตราส่วน TC/HDL-C และ LDL-C/HDL-C ลดลง ( $p < 0.1$  และ  $p < 0.005$  ตามลำดับ) เนื่องจากจำนวนตัวอย่างที่ใช้ยากลุ่ม statin ร่วมกับยากลุ่ม fibrate ในแต่ละคู่มีจำนวนตัวอย่างน้อย จึงไม่สามารถบอกถึงความแตกต่างของตัวยาที่ใช้ในแต่ละคู่ที่ใช้ร่วมกันได้

เมื่อเทียบกับประสิทธิภาพในการลดไขมันของยาในกลุ่ม statin หรือยาในกลุ่ม fibrate ที่แสดงในตารางที่ 10 (ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย, 2542) พบว่าจากผลการวิจัยที่ได้นี้ ได้ผลการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันไม่ตรงตามประสิทธิภาพดังกล่าวในการลดระดับไขมันในเลือด ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะความแตกต่างของตัวยา ขนาดยาที่ใช้ ระยะเวลาที่ทำการรักษา ลักษณะประชากรที่ใช้ในการศึกษา และปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจมีผลกระทบต่อผลการรักษาได้แก่ ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย การปฏิบัติตัวของผู้ป่วยในการควบคุมอาหาร และการออกกำลังกาย

● จำนวนสัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับไขมันเข้าเป้าหมายของการรักษา

พบว่าในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาในกลุ่ม statin ร่วมกับยาในกลุ่ม fibrate มีจำนวนสัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับไขมันเข้าเป้าหมายของการรักษาตามเกณฑ์ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทยดังนี้ จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C เข้าเป้าหมายทั้งสิ้นร้อยละ 33.33 หรือ 1 ใน 3 และเมื่อเทียบกับจำนวนของผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C เข้าเป้าหมายก่อนที่จะได้รับยาในกลุ่ม statin ร่วมกับยาในกลุ่ม fibrate พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่มี LDL-C เข้าเป้าหมายเพิ่มขึ้น 1 รายคิดเป็นร้อยละ 0.95 ส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) พบจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) เข้าเป้าหมายทั้งสิ้นร้อยละ 50.48 หรือ 1 ใน 2 เมื่อเทียบจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ TG เข้าเป้าหมายก่อนได้รับยาในกลุ่ม statin กับกลุ่ม fibrate พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ TG เข้าเป้าหมายเพิ่มขึ้น 22 รายคิดเป็นร้อยละ 20.95

การศึกษาความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม statin ร่วมกับยาในกลุ่ม fibrate : โดยทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการใช้ยาในกลุ่ม statin ร่วมกับยาในกลุ่ม fibrate จำนวน 105 ราย กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการใช้ยาในกลุ่ม statin เดี่ยวๆ จำนวน 130 ราย และกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการใช้ยาในกลุ่ม fibrate เดี่ยวๆ จำนวน 94 ราย จากผลการศึกษาพบว่าอาการไม่พึงประสงค์ (Adverse drug reaction) ที่มีต่อความผิดปกติของกล้ามเนื้อ (Musculoskeletal effect) พบว่าในทั้ง 3 กลุ่มตัวอย่างไม่พบผู้ใดที่มีระดับ creatine kinase (CK) สูงเกิน 10 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ และไม่พบการเกิด Myopathy และ Rhabdomyolysis โดยไม่พบความแตกต่างกันในจำนวนตัวอย่างที่มีระดับ creatine kinase (CK) สูงเกินค่าปกติในระหว่างกลุ่มตัวอย่างทั้ง 3 กลุ่มตัวอย่าง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$  ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ (Adverse drug reaction) ที่มีต่อการทำงานของตับ (Hepatic effect) พบผู้ป่วยในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการใช้ยาในกลุ่ม statin ร่วมกับยาในกลุ่ม fibrate ที่มีระดับ alanine aminotransferase (ALT) สูงเกินหรือเท่ากับ 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าระดับปกติร้อยละ 0.95 ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการใช้ยาในกลุ่ม statin พบร้อยละ 1.54 และในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการใช้ยาในกลุ่ม fibrate พบร้อยละ

1.06 โดยในทั้ง 3 กลุ่มตัวอย่างไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่  $\alpha = 0.05$  ในจำนวนตัวอย่างที่มีระดับ alanine aminotransferase (ALT) สูงเกินค่าสูงสุดของค่าระดับปกติ

จากผลการวิจัยในครั้งนี้ แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาในกลุ่ม statin ร่วมกับยาในกลุ่ม fibrate มีผลในการลดระดับโคเลสเตอรอลรวม (TC) ระดับ LDL-C ระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) และเพิ่มระดับ HDL-C ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยได้ผลในการลดระดับไขมันในเลือดต่างๆ ได้ดีกว่าการใช้ยาในกลุ่ม statin หรือยาในกลุ่ม fibrate ตัวเดียว เนื่องจากการใช้ยาในกลุ่ม statin จะมีผลในการลดระดับ LDL-C ได้ดี ลดระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) และเพิ่มระดับ HDL-C ได้น้อย ส่วนยาในกลุ่ม fibrate จะมีผลหลักในการลดระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) ได้ดี ลดระดับ LDL-C และเพิ่มระดับ HDL-C ได้น้อย ดังนั้นการบริหารยา 2 กลุ่มดังกล่าวร่วมกันนั้นจะมีประโยชน์มากในผู้ป่วยที่มีระดับไขมันสูงๆ ทั้งระดับ LDL-C และระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) สำหรับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (adverse drug reaction) ของการใช้ยาร่วมกันระหว่างยาในกลุ่ม statin กับยาในกลุ่ม fibrate ในการเพิ่มขึ้นของค่าระดับเอนไซม์ในตับ alanine aminotransferase (ALT) หรือระดับ creatine kinase (CK) เกิดขึ้นน้อย ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่ม statin ร่วมกับยาในกลุ่ม fibrate จึงมีความปลอดภัย แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยา 2 กลุ่มดังกล่าวร่วมกันก็ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง และมีการติดตามผู้ป่วยอย่างเหมาะสม เพื่อให้ผู้ป่วยจะได้ถึงเป้าหมายของการรักษาด้วยความปลอดภัย และเนื่องจากพบว่าการใช้ยา 2 กลุ่มดังกล่าวร่วมกันจะทำให้ค่าใช้จ่ายในการรักษาเพิ่มสูงขึ้นแต่จะมีมูลค่าน้อยกว่าการได้รับยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงๆ (Hunninghake, 1996) ดังนั้นการพิจารณาเลือกใช้ยา 2 กลุ่มดังกล่าวร่วมกันในผู้ป่วยนอกจากจะพิจารณาถึงประสิทธิผล และความปลอดภัยในการใช้ยาแล้วควรได้คำนึงในด้านค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้นด้วย ซึ่งการใช้ยาในกลุ่ม statin ร่วมกับยาในกลุ่ม fibrate ควรเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีความจำเป็นโดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือด และหัวใจตีบ (CHD) เพื่อให้มีการใช้ยาได้อย่างสมเหตุสมผล (rational use of drug) ที่สุด

## ข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาวิจัยในครั้งนี้นี้ควรได้มีการดำเนินการแก้ไขปัญหที่เกิดขึ้นดังต่อไปนี้

1. การศึกษานี้เป็นการศึกษาเฉพาะผู้ป่วยที่เป็นผู้ป่วยนอก ดังนั้นจึงเป็นการศึกษาที่ยังไม่ครอบคลุมประชากรทุกกลุ่ม ตลอดจนจำนวนตัวอย่าง และระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษานี้อาจน้อยเกินไปที่จะสรุปถึงความปลอดภัย และประสิทธิผลของยาที่ได้รับ ดังนั้นควรจะได้มีการศึกษาให้มากขึ้น หลากหลายการศึกษาเพื่อเป็นข้อมูลยืนยันผลที่ได้ เนื่องจากข้อมูลการศึกษาเรื่องการใช้ยากลุ่ม statin ร่วมกับยาในกลุ่ม fibrate ในผู้ป่วยคนไทยยังมีการศึกษากันน้อย

2. จากการที่เพิ่มประวัติผู้ป่วยบางรายมีข้อมูลไม่ครบถ้วน หรือไม่พบเพิ่มประวัติผู้ป่วย ทำให้ตัวอย่างบางตัวอย่างต้องถูกคัดออก ดังนั้นควรได้มีการขอความร่วมมือจดบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยให้ครบถ้วนทุกครั้งที่มาตรวจรักษาเพื่อให้มีข้อมูลครบเป็นประโยชน์ต่อการติดตามการใช้ยา และเป็นข้อมูลสำหรับงานวิจัยต่อไป ตลอดจนมีระบบการจัดเก็บเพิ่มประวัติผู้ป่วยที่ดี

3. ในเรื่องเกี่ยวกับความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ( compliance ) ในการศึกษานี้ใช้การสัมภาษณ์ผู้ป่วย และดูจากการที่ผู้ป่วยมาตรวจตรงตามวันกำหนดนัดตรวจของแพทย์ เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่จัดอยู่ในกลุ่มผู้สูงอายุ ดังนั้นจึงเป็นการยากที่ผู้ป่วยจะสามารถควบคุมอาหารรับประทานยาตามระดับไขมันในเลือดได้อย่างถูกต้องไม่ขาดยาเลย และมีการออกกำลังกายได้อย่างสม่ำเสมอ ดังนั้นควรควบคุมปัจจัยเหล่านี้ให้ได้มากที่สุด เนื่องจากปัจจัยดังกล่าวมีผลต่อผลการวิจัยที่ได้

4. ควรได้มีการเจาะวัดระดับ creatine kinase ( CK ) และระดับ alanine aminotransferase ( ALT ) ก่อนการได้รับการใช้ยาตามระดับไขมันในเลือดไว้เป็นค่าพื้นฐาน ( base line ) เนื่องจากในการศึกษาวิจัยนี้เป็นการศึกษาโดยศึกษาข้อมูล ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง ทำให้ไม่ทราบว่าค่าที่สูงขึ้นนั้นสูงจากค่าพื้นฐาน ( base line ) เท่าไร และอาจต้องใช้ระยะเวลาในการติดตามผลในระยะเวลาที่นานกว่านี้ ซึ่งอาจทำให้เห็นผลชัดเจนมากขึ้น ซึ่งจะทำให้ได้ข้อมูลเพื่อจะได้ใช้เป็นแนวทางในการเฝ้าระวังการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ตลอดจนเพื่อเป็นแนวทางในการแก้ไขและป้องกันปัญหาที่อาจเกิดจากการใช้ยา ( drug related problems )

จากผลงานวิจัยนี้สามารถนำผลมาใช้ประโยชน์ต่อหน่วยงานได้ดังนี้

1. เป็นข้อมูลยืนยันถึงประสิทธิผล และความปลอดภัยจากการใช้ยาในกลุ่ม statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate ในผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูง

2. เนื่องจากยาในกลุ่ม statin จัดเป็นยาในกลุ่มหนึ่งในบัญชี ง. ของบัญชียาหลักแห่งชาติ ที่โรงพยาบาลต้องจัดทำการประเมินการใช้ยา (Drug utilization evaluation) เนื่องจากเป็นยาที่มีราคาแพง และมีมูลค่าการใช้สูง ดังนั้นผลจากงานวิจัยนี้จึงสามารถนำไปเป็นประโยชน์ และเป็นข้อมูลในการจัดทำการประเมินการใช้ยา (DUE) ได้ต่อไป



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย