

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) เป็นภาวะที่ร่างกายมีระดับไขมันในเลือดต่างไปจากเกณฑ์ที่เหมาะสม ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) และทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตามมาได้ ที่พบได้บ่อย ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease: CHD) โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease) และโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease)[1-3] ข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่าโรคหลอดเลือดหัวใจเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกาและทั่วโลก ข้อมูลในประเทศสหรัฐอเมริกา จากรายงานของ American Heart Association ในปี ค.ศ. 2006[4] พบว่าโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุการตายอันดับแรกของประชากรสำหรับประเทศไทยในปี พ.ศ. 2547 พบอัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 63.3 คนต่อประชากร 100,000 คน ซึ่งมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ ตั้งแต่ปี พ.ศ.2543[5,6] การศึกษาต่างๆทางระบาดวิทยาของโรคหัวใจและหลอดเลือดในประเทศไทย โดยภารดี และคณะ ชาญและคณะ ชุมพลและคณะ และอิทธิพรและคณะ พบว่า ผู้ที่มีระดับคอเลสเตอรอลโดยรวมมากกว่า 200 มิลลิกรัม/เดซิลิตรเพิ่มสูงขึ้นจากร้อยละ 35.9 ในปี พ.ศ. 2538 เป็นร้อยละ 60-71 ในปี พ.ศ. 2540-2544[7] จึงเห็นได้ว่าภาวะไขมันในเลือดผิดปกติของประชากรไทยมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นในแต่ละปี ทำให้ประชากรไทยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งส่งผลให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอันเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญปัญหาหนึ่งตามมาเพิ่มขึ้น

ปัจจุบันโรคหลอดเลือดหัวใจยังคงเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของประชากรในประเทศต่างๆรวมทั้งประเทศไทยด้วย เนื่องจากผู้ป่วยจำนวนมากที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ของตนเองได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) แม้จะได้รับยาลดไขมันที่มีใช้อยู่ในปัจจุบันแล้วก็ตามโดยผลจากการศึกษา Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP)[8], EUROASPIRE II)[9] และ ImPACT)[10] พบว่าผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายโดยรวมมีจำนวนเพียงร้อยละ 38-62.5[8-10] และสอดคล้องกับข้อมูลจากการศึกษาในประเทศไทย คือ ผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายมีจำนวนเพียงร้อยละ 32.6-47.7[11,12]

มีหลักฐานจากการศึกษาทางระบาดวิทยา และการศึกษาทางคลินิกจำนวนมาก ที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะไขมันในเลือดผิดปกติกับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และจากการศึกษาทางคลินิก พบว่าการลดระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล (LDL-C) ในเลือดลงมีผลลดอัตราตายที่เกิดจากโรคหัวใจ และหลอดเลือด ลดอัตราการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย และโรคหลอดเลือดสมองได้[1-3,13-15] การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง สามารถทำได้ 2 วิธี[1-3,13,14] คือ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการดำเนินชีวิต และการใช้ยาลดไขมันในเลือด สำหรับยาลดไขมันในเลือดที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน มี 5 กลุ่ม ได้แก่ (1) กลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors หรือกลุ่ม Statins (2) fibric acid derivatives (3) bile acid sequestrants (4) niacin และ (5) cholesterol absorption inhibitors ซึ่งเป็นยากลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ทั้งการใช้แบบยาเดี่ยว และการใช้ร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors

ปัจจุบันแนวทางของการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงที่ได้จากการรวบรวม และวิเคราะห์ตามข้อมูลการวิจัยที่มีหลักฐานฉบับใหม่ล่าสุด คือ NCEP-ATPIII[13,14] ได้กำหนดระดับ LDL-C เป็นเป้าหมายหลักในการรักษา และเน้นถึงความสำคัญของการลดระดับ LDL-C อย่างเข้มงวดจากการศึกษาทางคลินิกที่สำคัญในปัจจุบันเพิ่มเติม ซึ่งรวมถึงการศึกษา REVERSAL[16] และ PROVE-IT[17] สามารถลดการพัฒนาของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและลดอัตราตายจากทุกสาเหตุลงได้มากกว่าการลดระดับ LDL-C ลงเท่ากับเกณฑ์เป้าหมาย ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการลดระดับ LDL-C ยิ่งมากเท่าไร ยิ่งมีผลดีกับผู้ป่วยมากขึ้น ในขณะที่มีผู้ป่วยจำนวนมากที่ไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ของตนเองได้ตามเกณฑ์เป้าหมายในปัจจุบันตามที่กล่าวข้างต้น จึงมีการคิดค้นกลยุทธ์ที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากขึ้น และสามารถเพิ่มจำนวนผู้ป่วยให้ควบคุมระดับไขมันได้ถึงเกณฑ์เป้าหมายได้ เช่น การใช้ยาขนาดสูงขึ้น การใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน และการคิดค้นพัฒนายาที่มีประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ายาเดิม ซึ่งยา ezetimibe เป็นยากลุ่มใหม่ที่ใช้ร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors เพื่อเพิ่มประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C

ยากลุ่ม HMG-Co A reductase inhibitors เป็นยากลุ่มที่มีประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C มากที่สุด แต่พบว่า การเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า จะลดระดับ LDL-C ได้เพิ่มขึ้นเพียงประมาณร้อยละ 6 เท่านั้น[18] แต่อุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียง เช่น ตับอักเสบ และกล้ามเนื้ออักเสบเพิ่มขึ้น[19] ส่วนการใช้ยาหลายชนิดร่วมกันมักใช้ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ร่วมกับยากลุ่ม fibrate หรือ niacin ซึ่งมีประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ร้อยละ

35-42 และร้อยละ 25-57 ตามลำดับ แต่ผู้ป่วยอาจมีความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียง เช่น ตับอักเสบ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ rhabdomyolysis หรือไตวายเพิ่มขึ้น[19-21] ด้วยเหตุผลดังกล่าว การใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ในขนาดต่ำสุด จึงอาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง โดยผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายได้เร็วขึ้นโดยไม่ต้องปรับขนาดยาเหมือนกับการใช้ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ที่แพทย์มักเริ่มต้นด้วยขนาดยาที่ต่ำก่อน แล้วค่อยๆ เพิ่มขึ้นจนสามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย และทำให้ผู้ป่วยลดความเสี่ยงจากผลข้างเคียงของการใช้ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ในขนาดสูงได้

Ezetimibe เป็นยาตัวแรกในยากลุ่มใหม่ที่ชื่อว่า "cholesterol absorption inhibitors" โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอลที่ได้จากการรับประทานอาหาร(dietary cholesterol) และจากน้ำดี (biliary cholesterol)[22-24] โดยการจับกับสารโปรตีน Niemann-Pick Cell1Like1 (NPC1L1)[23] ที่บริเวณผนังลำไส้เล็กในส่วนของ brush border ส่งผลยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอลอย่างเฉพาะเจาะจง โดยมีขนาดที่แนะนำให้ใช้ คือ 10 มิลลิกรัมสามารถรับประทานพร้อมอาหารได้โดยไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา และสามารถบริหารยาในช่วงเวลาใดก็ได้[24,25] การใช้ยา Ezetimibe สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถทนยา หรือไม่ตอบสนองต่อยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors และสามารถใช้ร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ทำให้เกิดการลดลงของคอเลสเตอรอลที่ร่างกายได้รับทั้งจากการสังเคราะห์ขึ้นที่ตับ และจากอาหารที่รับประทาน เป็นผลให้ออกฤทธิ์เสริมกันจากการกระตุ้นการทำงานของตัวเพิ่มปริมาณ low density lipoprotein (LDL) receptor ที่เซลล์ตับ ระดับ LDL-C ในเลือดจึงลดลงมากกว่าการใช้ยาในกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors เพียงอย่างเดียว[18,19,22-25]

การศึกษาทางคลินิกพบว่าการบริหารยา ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัมเพียงชนิดเดียวสามารถลดระดับ LDL-C ประมาณร้อยละ 18-22 ลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ประมาณร้อยละ 5 และเพิ่มระดับ HDL-C ประมาณร้อยละ 3-5[24,25] และมีข้อมูลจำนวนมากจากการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยา ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัมร่วมกับยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors มีประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ได้เพิ่มขึ้นกว่าการใช้ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors เพียงอย่างเดียวประมาณร้อยละ 18 อย่างมีนัยสำคัญ หรือมีประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C เทียบเท่ากับการใช้ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ในขนาดสูงสุด เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของยาไม่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ cytochrome P450

ezetimibe จึงสามารถใช้ร่วมกันได้โดยไม่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาในกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ที่ถูกเมทาบอลิซึมโดย CYP3A4 หรือ CYP2C9 เป็นหลัก[26-38]

ปัจจุบันมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors จำนวนมาก แต่ราคาของ ezetimibe มีราคาค่อนข้างสูง (72 บาทต่อ 1 เม็ด) การคิดค้นหาวิธีการที่สามารถลดค่าใช้จ่ายโดยคงประสิทธิผลของการรักษาที่ต้องการและไม่เพิ่มอันตรายหรือผลข้างเคียง เช่น วิธีการแบ่งครึ่งยาที่มีขนาดสูงกว่าที่ต้องการ 2 เท่า รับประทานครึ่งละครึ่งเม็ด (tablet splitting) และวิธีการรับประทานยารวันเว้นวัน (alternate day) เป็นต้น[40] ซึ่งสามารถประหยัดค่าใช้จ่ายลงได้มากถึงร้อยละ 50

การศึกษาที่ผ่านมาของการใช้ ezetimibe 5 และ 10 มิลลิกรัมเพียงชนิดเดียว ซึ่งเป็นการทดลองทางคลินิกในขั้นที่ 2 พบว่าสามารถลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 15.7 และ 18.5 ตามลำดับ [24,25] และการศึกษาที่มีการเปรียบเทียบการใช้ ezetimibe ขนาด 5 มิลลิกรัมและ 10 มิลลิกรัมร่วมกับยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors มีเพียงการศึกษาเดียว คือ การศึกษาผลของการใช้ ezetimibe ต่อคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของโลวาสทาติน (lovastatin) พบว่าสามารถลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 50.23 และ 51.68 ตามลำดับ[38] อย่างไรก็ตามการศึกษาที่ผ่านมาที่มีจำนวนตัวอย่างน้อย และไม่ได้วัดประสิทธิผลเป็นวัตถุประสงค์หลัก รวมทั้งการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา ezetimibe ขนาด 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัมเมื่อให้ร่วมกับ simvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัมยังไม่มีการศึกษา วิธีการรับประทานยา ezetimibe แบบแบ่งครึ่งเม็ดยา และให้ร่วมกับ Zimmex[®] ขนาด 10 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นยาลดไขมันในเลือดที่มีการสั่งใช้ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้ามากที่สุด[11] เนื่องจากราคาสูง และมีการศึกษาทางคลินิกที่แสดงถึงประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ไม่แตกต่างจากยาดันแบบ (Zocor[®]) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[39] จึงเป็นวิธีที่เหมาะสมในการลดปัญหาด้านค่าใช้จ่ายของผู้ป่วย

ปัจจัยเสี่ยงอื่นที่มีส่วนทำให้เกิด atherosclerosis นอกเหนือจากระดับไขมันในเลือด ได้แก่ C-reactive protein (CRP) และ fibrinogen ที่ปัจจุบันพบว่าปัจจัยที่มีบทบาทสำคัญในการทำนายการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ดีในระดับปานกลางถึงสูง[41,44] โดย CRP เป็นตัวบ่งชี้การอักเสบที่มีความไวสูง และมีการตรวจวัดระดับด้วยเครื่องที่มีความไวสูง หรือที่เรียกว่า high-sensitivity CRP (hsCRP) การศึกษาถึงบทบาทของการใช้ยา ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัมร่วมกับยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors คือ simvastatin ในขนาดต่างๆ พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่

ใช้ ezetimibe 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin(pooled dose) สามารถลด hs-CRP ได้มากกว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ simvastatin เพียงอย่างเดียวเกือบสองเท่าอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 33.3 vs 14.3, $p < 0.01$) [45,46] อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงบทบาทของการใช้ยา ezetimibe ขนาด 5 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin ต่อตัวบ่งชี้ CRP ด้านไฟบริโนเจน พบว่ามีบทบาทโดยตรงในขบวนการแข็งตัวของเลือด [44,47-49] ยา simvastatin ไม่มีผลต่อระดับไฟบริโนเจน [48,49] ส่วนผลของการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับ simvastatin ต่อไฟบริโนเจนยังไม่มีการศึกษาวิจัย

ดังนั้นการวิจัยนี้จึงมุ่งเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยา ezetimibe ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งครึ่งเม็ดยา ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัม และขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันเมื่อให้ร่วมกับ simvastatin (Zimmex[®]) ขนาด 10 มิลลิกรัมในการลดระดับไขมันในเลือด hsCRP และไฟบริโนเจน รวมทั้งประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ให้ถึงเกณฑ์เป้าหมายของผู้ป่วยแต่ละรายตามแนวทางของ NCEP-ATP III ในผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง เพื่อนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษาวิจัยประกอบการพิจารณาเลือกรูปแบบการให้ยาที่มีประสิทธิผล ปลอดภัย และเหมาะสมกับเศรษฐฐานะของผู้ป่วยแต่ละราย

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เปรียบเทียบประสิทธิผลของยา simvastatin 10 มิลลิกรัม, ezetimibe ขนาด 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัมเมื่อให้ร่วมกับ simvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัม ในด้าน (1) การลดระดับ LDL-C (2) การลดระดับ TC (3) การลดระดับ TG (4) การเพิ่มระดับ HDL-C (5) การลดระดับ hsCRP (6) การลดระดับไฟบริโนเจน และ (7) ประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ให้ถึงเกณฑ์เป้าหมายของผู้ป่วยแต่ละราย ตามแนวทางของ NCEP-ATP III
2. เปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ของยา simvastatin 10 มิลลิกรัม, ezetimibe ขนาด 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัมเมื่อให้ร่วมกับ simvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัม
3. เปรียบเทียบมูลค่ายา ezetimibe และ simvastatin ใน 8 สัปดาห์ต่อร้อยละของ LDL-C ที่ลดลง ในผู้ป่วยที่ได้รับยา ezetimibe ขนาด 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัมเมื่อให้ร่วมกับ simvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัม

ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยนี้ศึกษา และติดตามเฉพาะผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงและยังไม่เคยได้รับยาลดไขมันในเลือดมาก่อน ที่เข้ารับการตรวจรักษาที่กองอายุรกรรม

และกองตรวจโรคผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรุงเทพมหานคร ระหว่างเดือน กันยายน 2548 ถึง เดือนเมษายน 2549

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. ผู้ป่วยภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง หมายถึง (1) ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจหรือโรคที่มีความเสี่ยงเทียบเท่าโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น โรคเบาหวาน โรคสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack) โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease) โรคหลอดเลือดแดงที่ท้องโป่ง (abdominal aortic aneurysm) หรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอีก 10 ปีข้างหน้ามากกว่าร้อยละ 20 ที่มีระดับ LDL-C สูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (2) ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ 2 ปัจจัยขึ้นไปและมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอีก 10 ปีข้างหน้าน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 ที่มีระดับ LDL-C สูงกว่าหรือเท่ากับ 130 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ (3) ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจน้อยกว่า 2 ปัจจัยที่มีระดับ LDL-C สูงกว่าหรือเท่ากับ 160 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

2. ประสิทธิภาพ หมายถึง ความสามารถในการลดระดับ TC, LDL-C, TG, hsCRP, ไฟบริโนเจน และการเพิ่มระดับ HDL-C จากค่าเริ่มต้น รวมทั้งความสามารถในการลดระดับ LDL-C ให้ถึงเกณฑ์เป้าหมายของผู้ป่วยแต่ละราย ตามแนวทางของ NCEP-ATP III ซึ่งการประเมินประสิทธิผลในการวิจัยนั้นประเมินหลังจากผู้ป่วยได้รับยา ezetimibe และ simvastatin 8 สัปดาห์

การประเมินประสิทธิผลในการลดระดับ TC, LDL-C, TG, hsCRP และการเพิ่มระดับ HDL-C ประเมินจากร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปจากค่าเริ่มต้น คำนวณโดย

$$\frac{\text{ผลต่างของระดับไขมันหลังได้รับยากับค่าเริ่มต้น}}{\text{ค่าระดับไขมันเริ่มต้นของผู้ป่วย}} \times 100$$

การประเมินประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ให้ถึงเกณฑ์เป้าหมายของผู้ป่วยแต่ละราย ตามแนวทางของ NCEP-ATP III ประเมินจากร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ถึงเกณฑ์เป้าหมาย ตามแนวทางของ NCEP-ATP III

3. เกณฑ์เป้าหมายของระดับ LDL-C ตามแนวทางของ NCEP-ATP III หมายถึง (1) ระดับ LDL-C 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจหรือโรคที่มีความเสี่ยงเทียบเท่าโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น โรคเบาหวาน โรคสมองขาดเลือดชั่วคราว โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย โรคหลอดเลือดแดงที่ท้องโป่ง หรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

อีก 10 ปีข้างหน้ามากกว่าร้อยละ 20 (2) ระดับ LDL-C 130 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ 2 ปัจจัยขึ้นไป และมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอีก 10 ปีข้างหน้าร้อยละ 10-20 (3) ระดับ LDL-C 130 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ 2 ปัจจัยขึ้นไป และมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอีก 10 ปีข้างหน้าน้อยกว่าร้อยละ 10 หรือ (4) ระดับ LDL-C 160 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจน้อยกว่า 2 ปัจจัย[13]

4. ความปลอดภัย หมายถึง อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์หลังผู้ป่วยได้รับยา เช่น อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง หรือระดับเอนไซม์ AST, ALT หรือ CK เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ ซึ่งการประเมินความปลอดภัยในการวิจัยประเมินหลังจากผู้ป่วยได้รับยา ezetimibe และ/หรือ simvastatin เป็นเวลา 8 สัปดาห์ โดยประเมินจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย ผลการตรวจร่างกาย (physical examination) และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ
5. ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเข้าตามเกณฑ์ที่ต้องเริ่มการรักษาด้วยยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ตามแนวทางของ NCEP-ATP III หมายถึง (1) ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจหรือโรคที่มีความเสี่ยงเทียบเท่าโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น โรคเบาหวาน โรคสมองขาดเลือดชั่วคราว โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย โรคหลอดเลือดแดงที่ท้องโป่ง หรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอีก 10 ปีข้างหน้ามากกว่าร้อยละ 20 ที่มีระดับ LDL-C สูงกว่าหรือเท่ากับ 130 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรหลังจากการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการดำเนินชีวิต (2) ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ 2 ปัจจัยขึ้นไป และมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอีก 10 ปีข้างหน้าร้อยละ 10-20 ที่มีระดับ LDL-C สูงกว่าหรือเท่ากับ 130 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (3) ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ 2 ปัจจัยขึ้นไป และมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอีก 10 ปีข้างหน้าน้อยกว่าร้อยละ 10 ที่มีระดับ LDL-C สูงกว่าหรือเท่ากับ 160 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือสูงกว่าหรือเท่ากับ 130 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรหลังจากการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการดำเนินชีวิต หรือ (4) ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจน้อยกว่า 2 ปัจจัย ที่มีระดับ LDL-C สูงกว่าหรือเท่ากับ 190 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือสูงกว่าหรือเท่ากับ 160 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรหลังจากการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการดำเนินชีวิต[13]

6. ราคาภายใน 8 สัปดาห์ต่อร้อยละของ LDL-C ที่ลดลง หมายถึง ราคาที่จำหน่ายในโรงพยาบาล พระมงกุฎเกล้าของยา ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัมจำนวน 56 เม็ดบวกกับราคาของยา simvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัม จำนวน 56 เม็ด หรือราคาของยา ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัมจำนวน 28 เม็ดบวกกับราคาของยา simvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัม จำนวน 56 เม็ด หรือ simvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียว จำนวน 56 เม็ด หากด้วยร้อยละ LDL-C ที่ลดลงของผู้ป่วยแต่ละราย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา simvastatin 10 มิลลิกรัม, ezetimibe ขนาด 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม เพื่อให้ประกอบการพิจารณา รูปแบบการสั่งใช้ยาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยแต่ละรายตามเวชระเบียนของผู้ป่วย
2. ทราบความสัมพันธ์ของยา simvastatin 10 มิลลิกรัม, ezetimibe ทั้งขนาด 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม กับ hsCRP และไฟบริโนเจน เพื่อให้ทำนายการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ
3. ทราบราคาเปรียบเทียบเกี่ยวกับประสิทธิผลของยา ezetimibe เมื่อรับประทานขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 10 มิลลิกรัม เพื่อนำไปใช้เปรียบเทียบกับยาลดไขมันชนิดอื่นต่อไปได้