

การศึกษาประสิทธิผลของยาลดระดับไขมันในเลือดและ
อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้ป่วยเบาหวานเทียบกับ
ผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าฯ

นางสาวแพรวพรรณ มณีรัตน์	513 66293 33
นางสาวปัทมา ชาญสุข	513 66075 33
นางสาวภััสสรี เกื่อนสอน	513 66321 33

โครงการปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรเภสัชศาสตรบัณฑิต
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2555

COMPARATIVE EFFECTIVENESS AND HARMS OF
LIPID-LOWERING DRUGS FOR DYSLIPIDEMIA IN
DIABETES MELLITUS AND DIABETIC NEPHROPATHY

PHAEWPHAN MANEERAT 5136629333

PATTAMA CHANSUK 5136607533

PATSAREE TUANSORN 5136632133

A Senior Project Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement
for the Bachelor of Science Program in Pharmacy

Chulalongkorn University

2012

กิตติกรรมประกาศ

ในการศึกษาโครงการปริญญาโทขั้นที่ ๒ ผู้ศึกษาขอกราบขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์ เกษักรหญิง อาจารย์ที่ปรึกษา และพี่เอก นายแพทย์ อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำและช่วยตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องของโครงการนี้ ตลอดจนให้ความรู้และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อโครงการนี้ ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ในภาควิชาเกษตรกรรมปฏิบัติ และเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าฯ ทุกท่านที่กรุณาให้ความสะดวกในการทำโครงการครั้งนี้

คำนำ

ในปัจจุบัน แนวทางการรักษาภาวะไขมันผิดปกติในเลือด เริ่มจากการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การดำเนินชีวิต (total lifestyle change) แต่ถ้าหากผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดได้ด้วยการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตเป็นระยะเวลา 3-6 เดือนแล้ว ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการใช้ยา ดังนั้นการเลือกให้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยต้องพิจารณาทั้งชนิดและความรุนแรงของระดับไขมันที่ผิดปกติในเลือด นอกจากนี้ต้องพิจารณาถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นรุนแรงในผู้ป่วย การพิจารณาประสิทธิผลของยาลดระดับไขมันในเลือดจะพิจารณาจากการลดลงของระดับ LDL ในเลือดและจำนวนผู้ที่เข้าเป้าหมายตามเกณฑ์การรักษาโรคไขมันผิดปกติ ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาประสิทธิผลของยาลดระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยโรคไขมันผิดปกติในผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย หากมีการศึกษาประสิทธิผลของยาลดระดับไขมันในเลือดที่ในผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย จะช่วยให้สามารถเลือกชนิดและขนาดของยาลดระดับไขมันในเลือดให้เหมาะสมกับผู้ป่วยเพื่อให้เกิดประสิทธิผลในการรักษาสูงสุด และลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วย รวมถึงสามารถใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยโรคไขมันผิดปกติในผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย

งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของยาลดระดับไขมันในเลือดและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้ป่วยเบาหวานเทียบกับผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย

คณะผู้จัดทำ

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
คำนำ	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง	ซ
สารบัญรูป	ฅ
บทที่	
1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์	2
1.3 ขอบเขตของการวิจัย	2
1.4 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย	2
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
2 ปรีทัศน์วรรณกรรม	4
2.1 ภาวะไขมันในเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน	4
2.2 โรคไตจากเบาหวาน	8
2.3 เกณฑ์ที่ใช้ตัดสินระดับไขมันผิดปกติในเลือด	11
2.4 ปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ	11
2.5 เป้าหมายในการรักษาภาวะไขมันผิดปกติ	12
2.6 การรักษาภาวะไขมันผิดปกติ	13
2.7 การรักษาภาวะไขมันผิดปกติผู้ป่วยโรคเบาหวานในผู้ใหญ่	24
3 วิธีการดำเนินการวิจัย	25
3.1 รูปแบบการวิจัย	25
3.2 กลุ่มประชากร	25
3.3 วิธีการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างและขนาดตัวอย่าง	25
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย	25

3.4	การเก็บรวบรวมข้อมูล	26
3.5	การวิเคราะห์ข้อมูล	26
4	ผลการศึกษา	29
4.1	ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	29
4.2	ข้อมูลการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วย	29
4.3	ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด	37
5	อภิปรายผลและสรุปผลการวิจัย	38
5.1	อภิปรายผลการวิจัย	38
5.2	สรุปผลการวิจัย	41
5.3	ข้อจำกัดการวิจัย	41
	รายการอ้างอิง	43
	ภาคผนวก	46

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 2.1 เกณฑ์ที่ใช้ตัดสินภาวะระดับไขมันผิดปกติในเลือด	11
ตารางที่ 2.2 เป้าหมายการรักษาและการกำหนดการรักษาตามลำดับความเสี่ยง	12
ตารางที่ 2.3 ขนาดของยา statin (มิลลิกรัม) ที่ใช้ในการลด LDL-C จาก baseline	17
ตารางที่ 2.4 สรุปผลจากการใช้ยา	21
ตารางที่ 2.5 สรุปอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา	21
ตารางที่ 3.1 เกณฑ์การคัดเลือกรับเข้าการศึกษาและเกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา	25
ตารางที่ 4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	29
ตารางที่ 4.2 ขนาดยาต่างๆที่ใช้ต่อวันของยากลุ่ม statins	30
ตารางที่ 4.3 ขนาดยาต่างๆที่ใช้ต่อวันของยากลุ่มต่างๆ	31
ตารางที่ 4.4 ค่าระดับไขมันพื้นฐาน	31
ตารางที่ 4.5 ค่าเฉลี่ย lipid profile ที่ลดลงจากการใช้ยา	31
ตารางที่ 4.6 ประสิทธิภาพของยาในการลดระดับ LDL-C	32
ตารางที่ 4.7 ร้อยละของประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C เปรียบเทียบกันระหว่าง equivalent dose ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วยเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเบาหวานไม่มีโรคไตร่วมด้วย	33
ตารางที่ 4.8 เปรียบเทียบค่า LDL ที่ลดลง ระหว่างผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย กับผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไต	34
ตารางที่ 4.9 ประเมินผู้ป่วยที่มีค่า LDL เข้าเกณฑ์เป้าหมาย	34
ตารางที่ 4.10 จำนวนผู้ป่วยที่มีค่า LDL เข้าเกณฑ์เป้าหมาย (LDL-C < 100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) ของ NCEP ATP III จำแนกตามชนิดของยาและขนาดยาที่ได้รับในแต่ละวัน	35
ตารางที่ 4.11 ยาที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีค่า LDL เข้าเกณฑ์เป้าหมาย	36
ตารางที่ 4.12 จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด	37

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 2.1 การเปลี่ยนแปลงของกระบวนการเมตาบอลิซึมของ lipoprotein ที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย เบาหวานชนิด 2	4
รูปที่ 2.2 ผลกระทบของโรคเบาหวานต่อการสร้าง VLDL	5
รูปที่ 2.3 การเปลี่ยนแปลงของไขมันในเลือด	6
รูปที่ 2.4 ผลของโรคเบาหวานต่อกระบวนการเมตาบอลิซึมของ HDL	7
รูปที่ 2.5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง lipoproteins และ angiotensin II ของการเกิดโรคไตจาก เบาหวาน (diabetic nephropathy)	

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

เบาหวานเป็นหนึ่งในโรคเรื้อรังที่บั่นทอนคุณภาพชีวิตและคร่าชีวิตมนุษย์มากที่สุดโรคหนึ่ง และมีแนวโน้มอัตราการเกิดโรคเพิ่มมากขึ้นในอนาคต จากสถิติจำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวานกำลังเป็นปัญหาสุขภาพของคนทั่วโลกมีแนวโน้มของจำนวนผู้ป่วยเบาหวานจากในปี พ.ศ. 2538 มีจำนวน 135 ล้านคน กำลังเพิ่มขึ้นเป็น 300 ล้านคนในปีพ.ศ. 2568 สำหรับประเทศไทยแต่ละปีมีผู้เสียชีวิตด้วยเบาหวานปีละ 2 หมื่นคน ความชุกของเบาหวานในประชาชนไทยอายุ 35 ปีขึ้นไปมีร้อยละ 9.6 หรือคิดเป็น 2.4 ล้านคน^[1] ผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง จะมีโอกาสเกิดภาวะโรคแทรกซ้อนจากพยาธิสภาพของอวัยวะต่างๆ ได้แก่ ตา ระบบประสาท และระบบหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยเบาหวานมักมีความดันโลหิตสูงและระดับ cholesterol สูง ส่งผลให้ผู้ป่วยเบาหวานมีภาวะไขมันผิดปกติร่วมด้วย^[2] ซึ่งผู้ป่วยเบาหวานมีอัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดสูง^[3] นอกจากนี้ผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะของโรคไตร่วมด้วยจะมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และคนที่มียระดับอัลบูมินในปัสสาวะปกติ (normoalbuminuria)^[4] ดังนั้นหากมีการควบคุมระดับน้ำตาลและปัจจัยเสี่ยงร่วมได้ก็จะทำให้มีโอกาสดังกล่าวเกิดโรคแทรกซ้อนได้น้อยลง

ความผิดปกติของไขมันในเลือดมักพบได้บ่อยในผู้ป่วยเบาหวาน โดยภาวะไขมันผิดปกติที่เกิดขึ้นมักจะมีลักษณะคือ very-low-density lipoprotein (VLDL) เพิ่มขึ้น, ระดับ low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) เพิ่มขึ้น และ high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ลดระดับลง^[3] ทำให้มีการเสื่อมสภาพ มีการอักเสบ และมีการสะสมของไขมันที่ผนังหลอดเลือดซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) และโรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) สามารถลดปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคเหล่านี้ได้โดยปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการดำเนินชีวิต (total lifestyle change) เช่น ลดการรับประทานอาหารจำพวกไขมันอิ่มตัวและ cholesterol และออกกำลังกาย แต่ถ้าหากผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดได้ด้วยการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตเป็นระยะเวลา 3-6 เดือนแล้ว ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการใช้ยา^[5] ซึ่งยาลดระดับไขมันในเลือดในปัจจุบันมีหลายกลุ่ม^[2] เช่น HMG CoA reductase inhibitors และ fibrates โดยการเลือกให้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยต้องพิจารณาทั้งชนิดและความรุนแรงของระดับไขมันที่ผิดปกติในเลือด นอกจากนี้ต้องพิจารณาถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นรุนแรงในผู้ป่วย

บางราย แต่ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาประสิทธิผลของยาลดระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีโรคไตร่วมด้วย ดังนั้น คณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาประสิทธิผลของยาลดระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานเทียบกับผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย

1.2 วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาประสิทธิผลของยาลดระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานเทียบกับผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย
2. ศึกษาความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย

1.3 ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยเก็บข้อมูลของผู้ป่วยที่บันทึกลงในคอมพิวเตอร์ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าในผู้ป่วยเบาหวานที่มีการสั่งใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดโดยการประเมินจากค่าระดับไขมันที่วัดได้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะเก็บข้อมูล 2 จุดเวลาห่างกันอย่างน้อย 3 เดือน ในช่วงเวลาดังตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม - 31 ธันวาคม 2554

1.4 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

- ALT คือ alanine aminotransferase
- AST คือ aspartate aminotransferase
- BUN คือ Blood Urea Nitrogen
- CK คือ Creatine Kinase
- CKD คือ โรคไตเรื้อรัง (Chronic Kidney Disease)
- Diabetic Nephropathy คือ ผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะไตร่วมด้วย
- FBS คือ ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร 8 ชั่วโมง (Fasting Blood Sugar)
- HbA_{1c} คือ ระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสม
- HDL-C คือ high-density lipoprotein cholesterol
- LDL-C คือ low-density lipoprotein cholesterol
- Lipid Profile คือ ระดับไขมันในเลือด ได้แก่ คอเลสเตอรอล (Total Cholesterol) ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) ไขมันชนิดดี (HDL-C) และไขมันชนิดเลว (LDL-C)
- NCEP ATP III คือ แนวทางรักษาผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติ ฉบับที่ 3 (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)
- Scr คือ Serum Creatinine

- TC คือ Total Cholesterol
- TG คือ Triglyceride

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบประสิทธิผลของการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดและทราบจำนวนสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับไขมันเข้าเป้าหมายของการรักษาตาม NCEP ATP III guidelines เพื่อที่จะนำไปใช้เป็นแนวทางในการเลือกให้ยาลดระดับไขมันสำหรับผู้ป่วยเบาหวาน
2. ทราบรูปแบบในการสั่งใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดที่แพทย์สั่งจ่ายในผู้ป่วยเบาหวาน
3. ทราบความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดความผิดปกติของระดับ aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase และ creatine kinase จากการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด เพื่อที่จะนำไปใช้ในการประเมินความปลอดภัยของยาลดระดับไขมันในเลือด

บทที่ 2

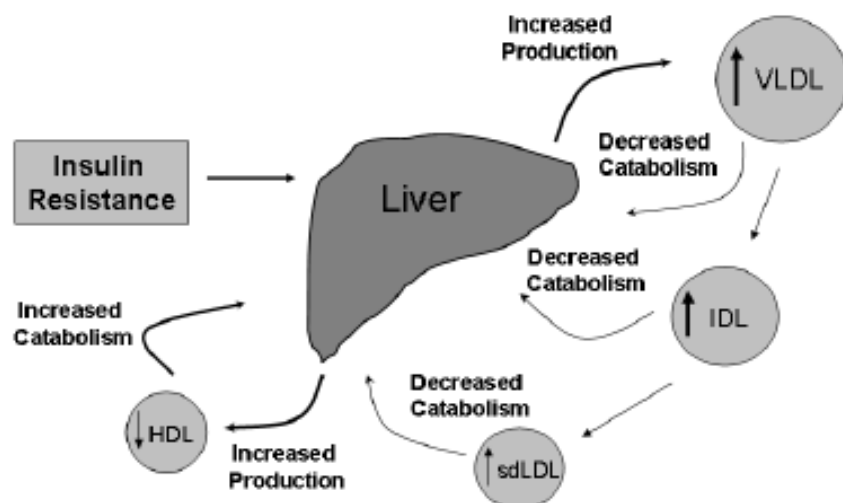
ปรีทัศน์วรรณกรรม

2.1 ภาวะไขมันในเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน

ภาวะไขมันผิดปกติในเลือด เป็นภาวะที่ร่างกายมีระดับไขมันในเลือดต่างไปจากเกณฑ์ที่เหมาะสม เป็นผลให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว (atherosclerosis) และทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular diseases) ตามมา ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดมีได้หลายรูปแบบ ได้แก่ ระดับโคเลสเตอรอลรวม (total cholesterol) ในเลือดสูง, ระดับ low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ในเลือดสูง, ระดับ high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ในเลือดต่ำ หรือมีระดับ triglyceride ในเลือดสูง^[5]

โรคเบาหวานเป็นภาวะที่ร่างกายมีระดับน้ำตาลสูงที่เป็นผลมาจากการขาดการหลั่งอินซูลิน, การออกฤทธิ์ของอินซูลินที่ผิดปกติหรือทั้งสองอย่าง ภาวะที่ระดับน้ำตาลในเลือดสูงเรื้อรังในโรคเบาหวานมีความเกี่ยวข้องทำให้เกิดการทำลายอวัยวะต่างๆในระยะยาว โดยเฉพาะตา ไต ระบบประสาท หัวใจและหลอดเลือด การที่ beta cell ในตับอ่อนถูกทำลายเป็นผลทำให้เกิดการขาดอินซูลินเป็นผลทำให้เกิดภาวะคือต่ออินซูลิน^[6]

ภาวะคือต่ออินซูลิน (insulin resistance) มีความเกี่ยวข้องอย่างมากในการทำให้เกิดภาวะไขมันผิดปกติ (dyslipidemia) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิด 2 ความผิดปกติของกระบวนการเมตาบอลิซึมไขมันมีการเกิดขึ้นได้เร็วในผู้ป่วยเบาหวานชนิด 2 ซึ่งเป็นมานานหลายปี โดยภาวะไขมันผิดปกติที่เกิดขึ้นมักจะมีลักษณะคือ triglyceride ซึ่งถูกขนส่งอยู่ในอนุภาคของ very-low-density lipoprotein (VLDL) เพิ่มขึ้นในระดับปานกลาง, ระดับ LDL-C เพิ่มมากขึ้น และ HDL-C ซึ่งถูกขนส่งอยู่ในอนุภาคขนาดเล็กของ HDL ลดระดับลง (ภาพที่ 2.1)^[3] มีการศึกษามากมายที่อธิบายว่าตับมีการสร้าง apoprotein B (apoB) ที่เป็นส่วนประกอบหลักใน VLDL และ LDL เพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานชนิด 2 ที่มีภาวะขาดอินซูลินหรือคือต่ออินซูลิน



รูปที่ 2.1
การเปลี่ยนแปลงของ
กระบวนการเมตาบอลิซึม
ของ lipoprotein
ที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย
เบาหวานชนิด 2^[7]

ระบาดวิทยาของโรคไขมันผิดปกติในผู้ป่วยโรคเบาหวาน^[3]

ผู้ป่วยเบาหวานชนิด 2 ในสหรัฐอเมริกาประมาณ 24 ล้านคน มีการป่วยและตายด้วยโรคแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular complications) อย่างมีนัยสำคัญ อุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease; CVD) พบในผู้ป่วยเบาหวานชนิด 2 มากกว่าประชากรทั่วไป ซึ่งภาวะไขมันผิดปกติ (dyslipidemia) เป็นภาวะที่พบมากในผู้ป่วยเบาหวานชนิด 2 เช่นกัน โดยพบการเกิดโรคประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยเบาหวานชนิด 2 ซึ่งภาวะไขมันผิดปกติถือเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

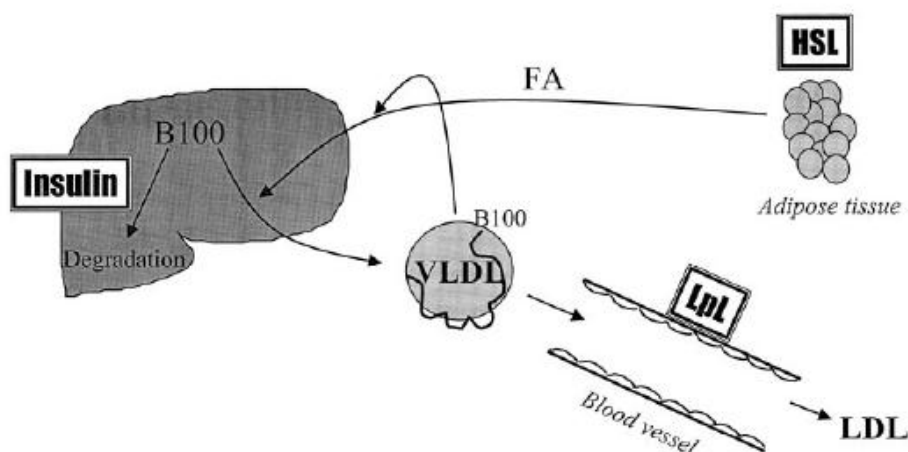
ในประเทศไทยมีความชุกของการเกิดไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นผู้ใหญ่คิดเป็นร้อยละ 80 และมีเพียงประมาณร้อยละ 55 ของผู้ป่วยเบาหวานเท่านั้นที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมัน^[8]

กลไกการเกิดความผิดปกติของ Lipoprotein ในผู้ป่วยเบาหวานชนิด 2

ระดับ VLDL ที่เพิ่มขึ้นในเลือด^[7]

ในผู้ป่วยเบาหวาน โดยเฉพาะเบาหวานชนิดที่ 2 จะมีการสร้าง VLDL เพิ่มขึ้นเกิดจาก 2 กลไก คือมีการสร้าง VLDL มากขึ้นที่ตับ และ ผลของ insulin ต่อการสร้าง apoB ซึ่งทั้ง 2 กลไกนี้จะป้องกันการสลายของ apoB ที่ถูกสร้างขึ้นใหม่และทำให้เกิดการสร้าง lipoprotein เพิ่มมากขึ้น (ภาพที่ 2.2)

ส่วนประกอบและขนาดของ VLDL ถูกกำหนดโดยกระบวนการเมตาบอลิซึม ในผู้ป่วยเบาหวาน ปริมาณ fatty acids เพิ่มมากขึ้นเกิดจากผลของ hormone sensitive lipase (HSL) ต่อ adipose tissue ทำให้ fatty acids ปริมาณมากถูกนำกลับเข้าตับเพื่อประกอบกันเป็น triglyceride และหลังออกมาเป็น VLDL ปริมาณ triglyceride ที่มากขึ้นทำให้เกิดการสร้างอนุภาคที่ใหญ่ขึ้น ซึ่ง VLDL ทุกอนุภาคไม่ได้เปลี่ยนเป็น LDL ได้เท่ากัน VLDL ที่มีขนาดใหญ่มากก็จะถูกนำกลับเข้าตับต่างๆที่ยังเปลี่ยนเป็น LDL ได้ไม่สมบูรณ์



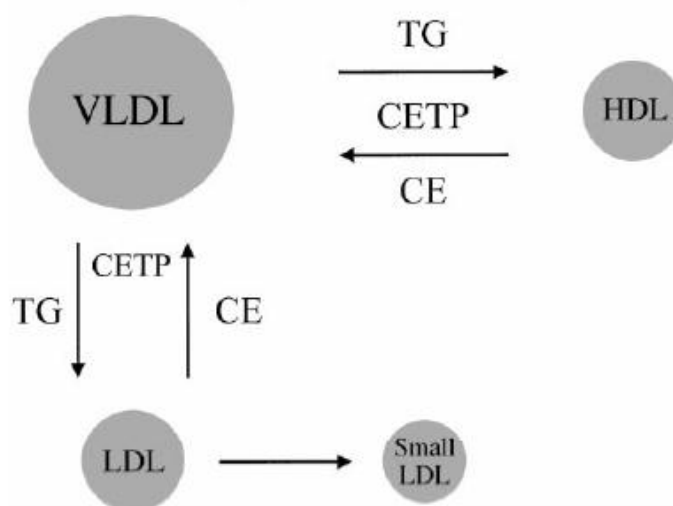
รูปที่ 2.2 ผลกระทบของโรคเบาหวานต่อการสร้าง VLDL^[7]

ระดับ LDL^[7]

โดยปกติระดับ LDL ไม่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเบาหวาน เพราะมีความสมดุลของปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อการสร้าง LDL และการสลาย LDL การสร้าง LDL ขึ้นตอนที่สำคัญคือ hydrolysis VLDL โดยเอนไซม์ lipoprotein lipase ดังนั้นถ้าหากเกิดภาวะขาดเอนไซม์ lipoprotein lipase หรือมี apoprotein ที่ผิวอนุภาคมากเกินไปอาจทำให้การสร้าง LDL ลดลง ในทางกลับกันการเพิ่มขึ้นของกระบวนการสลายไขมัน ประกอบกับ น้ำหนักที่ลดลง การรักษาด้วยยา fibric acid และการรักษาโรคเบาหวาน อาจทำให้ระดับ LDL เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยเบาหวานการสร้าง LDL ที่ลดลงอาจถูกถ่วงดุลได้โดยการลดจำนวนตัวรับของ LDL และลดความสามารถในการจับกับตัวรับของ LDL ทั้ง glycosylated LDL และ small dense LDL มีความสามารถในการจับกับตัวรับได้น้อยกว่า LDL ปกติ บางครั้งในผู้ป่วยเบาหวาน โดยเฉพาะผู้ป่วยเบาหวานที่คั่งน้ำตาล ไม่ได้ สามารถลดระดับ LDL ได้โดยการรักษาโรคเบาหวาน เนื่องจากผลต่อ LDL โดยตรงหรือผลต่อตัวรับ LDL

ระดับ Small Dense LDL ที่เพิ่มขึ้นในเลือด^[7]

แกนกลางของ lipoproteins ทุกชนิดประกอบไปด้วย hydrophobic cholesteryl ester และ triglyceride สัดส่วนของไขมันถูกกำหนดโดย Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) และเอนไซม์ lipase ซึ่งจะเปลี่ยน triglyceride ให้เป็น monoglycerides, glycerol และ free fatty acids ในกรณีที่ขาดเอนไซม์ดังกล่าวจะทำให้ lipoprotein มีปริมาณของ triglyceride มาก แล้วจะถูกเปลี่ยนเป็น lipoprotein ขนาดเล็กที่มีความหนาแน่นมาก ทั้ง HDL และ small dense LDL (ภาพที่ 2.3)



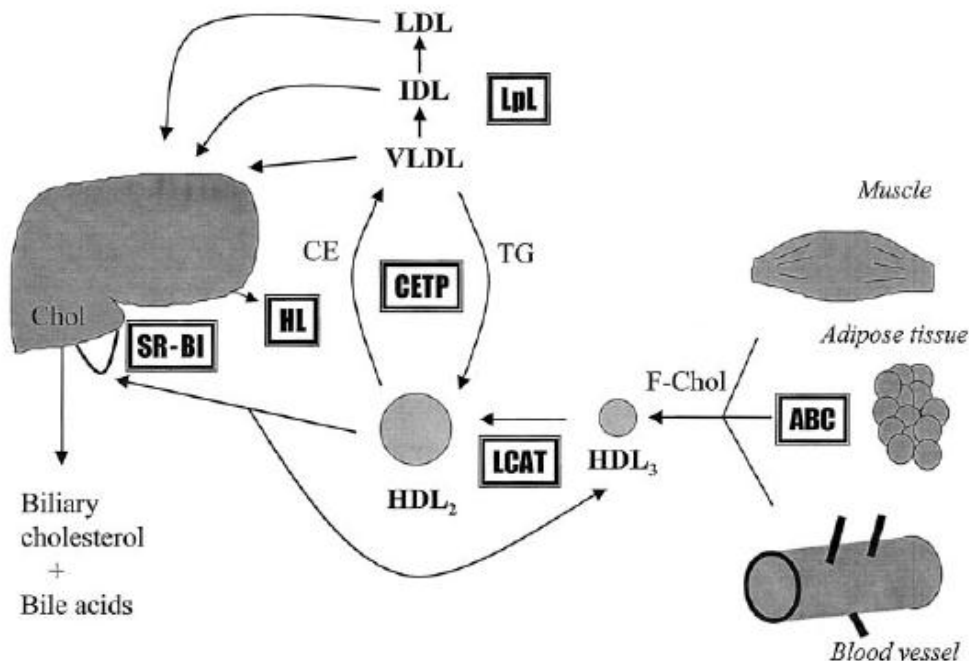
รูปที่ 2.3 การเปลี่ยนแปลงของไขมันในเลือด^[6]

ในผู้ป่วยโรคอ้วนและผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะคีโตอินซูลิน จะมีความเกี่ยวข้องกับ small dense LDL เป็นอย่างมาก การลดขนาดและเพิ่มความหนาแน่นของ LDL เป็นลักษณะที่พบบ่อยที่สุดในภาวะ hypertriglyceridemic รวมไปถึงในผู้ป่วยเบาหวานด้วย เพราะว่า small dense LDL ถูกพิจารณาว่าเป็น

ลักษณะสำคัญของภาวะไขมันผิดปกติในผู้ป่วยเบาหวานแทนที่จะเป็นการลดลงของ HDL และระดับ triglyceride ที่เพิ่มขึ้น small dense LDL สามารถใช้บอกถึงความเสี่ยงของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว (atherosclerosis) ได้ จากการสังเกตในผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับ apoB และการลดลงของระดับ HDL

การลดลงของ HDL ^[7]

มีเหตุผลหลายประการสำหรับอธิบายการลดลงของระดับ HDL ในผู้ป่วยเบาหวาน (ภาพที่ 2.4) การเพิ่มขึ้นของระดับ VLDL ในเลือดเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยน triglyceride จาก VLDL เป็น cholesteryl esters ซึ่งพบใน HDL ดังนั้นสาเหตุของการเกิด hypertriglyceridemia และการลดลงของระดับ HDL สามารถอธิบายได้โดย การที่ triglyceride ใน VLDL เปลี่ยนเป็น cholesteryl esters ใน HDL โดย CETP ถูกเร่งให้เกิดเร็วขึ้นในผู้ป่วยที่มีระดับ triglyceride สูง ยิ่งไปกว่านั้น triglyceride ที่อยู่ใน HDL จะถูกทำลายโดยเอนไซม์ lipase ในเลือด โดยเฉพาะ hepatic lipase ทำให้ HDL ถูกเปลี่ยนเป็นอนุภาคที่มีขนาดเล็กลงอีก ซึ่งจะถูกกำจัดออกจากเลือดได้อย่างรวดเร็ว เป็นผลให้ระดับ HDL ในเลือดลดลง ต่อมามีการค้นพบเอนไซม์ที่มีผลควบคุมการเมตาบอลิซึมของ HDL และน่าจะเป็นไปได้ที่มีผลต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัวจาก HDL แต่กลไกการเกิดก็ยังไม่แน่ชัดว่าทำไมภาวะ hyperglycemia และอินซูลินจึงมีผลต่อเอนไซม์เหล่านี้



รูปที่ 2.4 ผลของโรคเบาหวานต่อกระบวนการเมตาบอลิซึมของ HDL ^[7]

HDL เกิดจากการ hydrolysis ของ VLDL และ chylomicrons โดยการขนส่งไขมันที่ผิวของอนุภาค (phospholipid และ free cholesterol) ผ่าน Phospholipid Transfer Protein (PLTP) และกลไกที่ 2 ก็คือการปลดปล่อย free cholesterol จากเซลล์ที่มี free cholesterol ซึ่งเกี่ยวข้องกับเอนไซม์ ABC1 transporter

(ABC1 เป็นโปรตีนที่สำคัญสำหรับการขนส่ง cholesterol ที่มีมากเกินไปออกจากเซลล์ เข้าสู่ HDL) และกระบวนการ esterification ของ cholesterol ได้เป็น hydrophobic ester โดยเอนไซม์ Lecithin Cholesterol Acyl Transferase (LCAT) แล้วเก็บเข้าสู่แกนกลางของอนุภาค HDL ส่วน Scavenger receptor-BI เป็นตัวรับที่ควบคุมการนำ cholesterol กลับเข้าสู่ตับ ซึ่งเป็นตัวรับที่มีบทบาทในการป้องกันภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว (Atherosclerosis) ในหนูที่มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว และไตเป็นอวัยวะสำคัญในการทำลาย apoAI ซึ่งเป็นโปรตีนหลักที่อยู่ใน HDL

2.2 โรคไตจากเบาหวาน (Diabetic Nephropathy) ^[9]

โรคไตจากเบาหวาน (diabetic nephropathy) เป็นโรคที่มีความผิดปกติทั้งโครงสร้างและหน้าที่ของไตในผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งความผิดปกติทางโครงสร้างของไต ได้แก่ hypertrophy, ความหนาของ glomerular basement membrane เพิ่มขึ้น, nodular และ diffuse glomerulosclerosis, tubular atrophy, และ interstitial fibrosis ความผิดปกติทางหน้าที่ของไต ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของค่า glomerular filtration rate ที่เกิดจาก intraglomerular hypertension, proteinuria, systemic hypertension และในที่สุดทำให้เกิดการสูญเสีย renal function

Mogensen ^[10] และคณะสามารถจำแนกโรคไตจากเบาหวานได้เป็น 5 ระยะ ได้แก่

ระยะที่ 1 มีการเพิ่มขึ้นของค่า GFR และการไหลเวียนเลือดที่ไต ทำให้เกิด hypertrophy

ระยะที่ 2 เป็นระยะที่ไม่แสดงอาการ ซึ่งความหนาของ glomerular basement membrane เพิ่มขึ้น, glomerular hypertrophy, mesangial และ tubulointerstitial expansion

ระยะที่ 3 เริ่มมีการเกิดโรคไตจากเบาหวาน ระยะนี้เรียกว่า microalbuminuria มีความดันโลหิตสูงขึ้น

ระยะที่ 4 เกิดโรคไตจากเบาหวานที่ชัดเจน ซึ่งเกิด proteinuria

ระยะที่ 5 เป็นระยะ End Stage Renal Disease (ESRD) ที่มีภาวะ uremia

การแสดงผลอย่างรวดเร็วที่สุดของโรคไตจากเบาหวาน คือ เกิด microalbuminuria ซึ่งสามารถนิยามได้จาก urinary albumin excretion โดยมีค่าใดค่าหนึ่งดังนี้

- 1) 24-hour urinary collection ได้ค่า 30-299 มิลลิกรัม/24 ชั่วโมง
- 2) Timed urine collection ได้ค่า 20-199 ไมโครกรัม/นาที หรือ
- 3) Creatinine ที่ได้จาก spot urine collection มีค่า 30-299 ไมโครกรัม/มิลลิกรัมอย่างน้อย 2 ครั้งภายใน 3-6 เดือน

ระบาดวิทยาของโรคไขมันผิดปกติในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน ^[11,12]

โรคไตจากเบาหวานเป็นโรคแทรกซ้อนในผู้ป่วยเบาหวาน และยังเป็นสาเหตุทั่วไปที่ทำให้เกิดโรคไตระยะสุดท้ายด้วย ประเทศที่กำลังพัฒนา เช่น ไนจีเรีย ได้ศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคไตจากเบาหวานขึ้น ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่ศึกษา คือ โรคไขมันผิดปกติในผู้ป่วยไตจากเบาหวาน 72 คน โดยยึดหลักเกณฑ์การตัดสินใจการเป็นโรคไขมันผิดปกติตาม WHO พบว่าค่า triglyceride และ total cholesterol สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญคือร้อยละ 66.7 และ 62.5 เปรียบเทียบกับร้อยละ 31.6 และ 30.6 ตามลำดับ (P =

0.003 และ 0.002) นอกจากนี้ยังมีรายงานในประเทศซาอุดีอาระเบีย ที่มีโรคไขมันผิดปกติในผู้ป่วยเบาหวาน ร้อยละ 25-60 และยังมีรายงานการเกิดความผิดปกติของ triglyceride ร้อยละ 25 และ total cholesterol ร้อยละ 50 ในประชากรชาวอเมริกาเหนืออีกด้วย

กลไกการเกิดโรคไขมันผิดปกติในผู้ป่วยไตจากเบาหวาน^[13,14,15]

ผู้ป่วยไตจากเบาหวาน มีความผิดปกติของ lipoprotein ได้แก่ VLDL, IDL, LDL, triglyceride มีระดับสูงขึ้น และ HDL มีระดับต่ำลง นอกจากนี้ไขมันอาจจะเหนียวนำไปให้เกิดการทำลายไตได้โดยกระตุ้น growth factor- β (TGF- β) เพิ่มการสร้าง Reactive Oxygen Species (ROS) และทำให้เกิดการทำลาย glomeruli และ glomerular glycocalyx ซึ่ง Triglyceride-Rich Lipoproteins (TGRLs) สามารถกระตุ้น monocytes, ทำลาย glycocalyx, และเพิ่มความสามารถในการแพร่ผ่านของ glomerular อาจจะเป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคไตจากเบาหวานได้ ดังจะกล่าวรายละเอียดต่อไป แต่อย่างไรก็ตามกลไกของความผิดปกติของไขมันที่ทำให้เกิดโรคไตจากเบาหวานยังไม่ทราบแน่ชัด

ความผิดปกติของ HDL

มีรายงานถึงระดับ HDL ที่ต่ำลงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 เพิ่มความเสี่ยงในการทำให้เกิดโรคไตจากเบาหวานได้

ความผิดปกติของ Apolipoprotein

ระดับของ apoC-I, apo-II, apoE และ apo-B เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานเมื่อเปรียบเทียบกับคนสุขภาพดี apoC-I เป็นค่าที่บ่งบอกได้เฉพาะเจาะจงในผู้ป่วยไตจากเบาหวานมากกว่า apoC-III ทำให้เชื่อว่า apoC-I และ apoC-III/apoE มีความเกี่ยวข้องกับโรคไต ซึ่ง Eto และคณะ^[16] ศึกษาว่า apoE-2 ทำให้เกิดโรคไตจากเบาหวาน แต่ apo-E4 ป้องกันการเกิดโรคไตจากเบาหวาน แต่อย่างไรก็ตามต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง apoE และ โรคไตจากเบาหวาน

ความผิดปกติของ LDL ที่ถูกออกซิไดส์ (oxidized LDL)

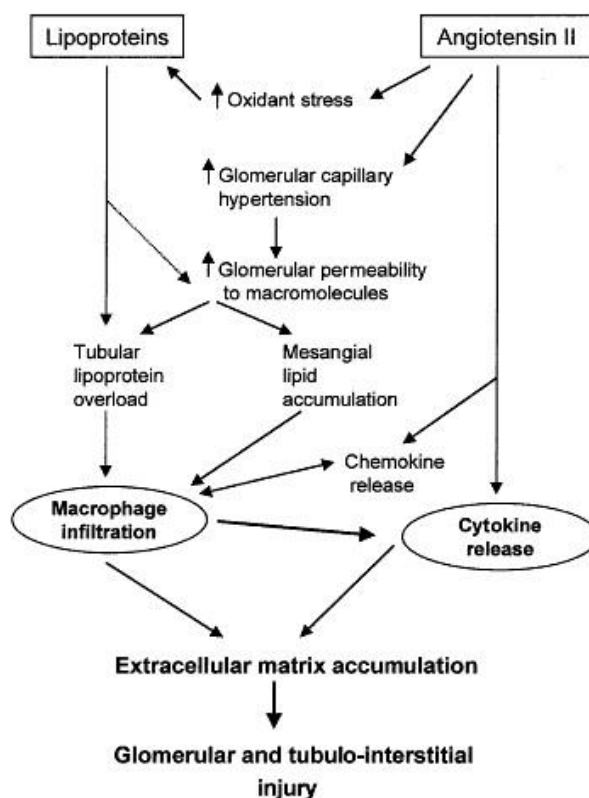
ระดับ oxidized LDL เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มี proteinuria, เบาหวาน และยังมีมีความเกี่ยวข้องกับโรคไตจากเบาหวาน oxidized LDL สามารถกระตุ้นตัวรับ scavenger receptor บน glomerular mesangial cell ได้มากกว่า LDL ตามธรรมชาติ (native LDL) ทำให้เกิดการแสดงออกของ Sterol Regulatory Element Binding Protein (SREBP) มากขึ้น ซึ่งเป็นตัวรับของไขมันและ lipoprotein ที่ถูกออกซิไดส์ โดยสามารถเพิ่ม TGF- β และ Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), mesangial cell, การสะสมของ extracellular matrix, proteinuria และ glomerulosclerosis ผลเหล่านี้ลดลงได้โดยการยับยั้ง SREBP และกล่าวได้ว่า oxidized LDL และ scavenger receptor สามารถทำให้เกิดโรคไตจากเบาหวานได้

ความผิดปกติของ Triglycerid-Rich Lipoproteins (TGRLs)

TGRLs สามารถทำให้เกิดการทำลายไตได้โดยกระตุ้น TGF- β pathway เป็นการสร้าง ROS ซึ่งทำลาย glomeruli และ glomerular glycocalyx โดย ผลิตภัณฑ์จาก TGRLs อาจทำให้การปลดปล่อยและกระตุ้น TGF- β ส่งผลให้เกิดการสังเคราะห์ extracellular matrix protein และทำลาย extracellular matrix

TGF- β เป็น profibrotic signal ซึ่งสามารถเปลี่ยน fibroblast เป็น myofibroblast phenotype ที่เกี่ยวข้องกับ fibrosis กลไกอื่นของ TGRs ที่ทำให้เกิดการทำลาย glomerular คือ เกี่ยวข้องกับ cellular glycocalyx ซึ่ง glycocalyx มีประจุลบ ประกอบด้วย proteoglycans, glycoproteins, และ glycosaminoglycan อยู่บนผิวเซลล์ ระหว่าง lumen และ endothelial พบได้โดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน glycocalyx มีความสำคัญเกี่ยวกับ glomerular permeability ในผู้ป่วยเบาหวาน แต่อย่างไรก็ตามกลไกของ hyperglycemia ที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ glycocalyx ในผู้ป่วยไตจากเบาหวานยังไม่ทราบแน่ชัด ซึ่ง TGRs สามารถกระตุ้น monocyte, ทำลาย glycocalyx ซึ่งเป็นสารเคลือบเซลล์, และเพิ่มความสามารถในการแพร่ผ่านของ glomerular อาจจะเป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคไตจากเบาหวานได้ และนอกจากนี้ยังมีการอธิบายความสัมพันธ์ระหว่าง lipoproteins และ angiotensin II ในโรคไตจากเบาหวานตามภาพที่ 2.5 ดังนี้

ขั้นตอนแรก angiotensin II เพิ่ม oxidant stress และสร้าง oxidized LDL ซึ่งเป็นตัวสำคัญในการเกิดรอยโรคที่ไต ขั้นตอนที่สอง angiotensin II เพิ่ม microvascular glomerular permeability และเพิ่มโมเลกุลของเซลล์ glomerular ทำให้เกิด mesangium lipid accumulation และ tubular lipoprotein overload และขั้นตอนสุดท้าย คือ angiotensin II กระตุ้นการเกิด cytokines และ chemokines จำนวนมาก, เพิ่มการทำให้ lipid เหนียวนำไปให้เกิด macrophage infiltration, extracellular matrix accumulation ส่งผลให้เกิดการทำลายไตได้



รูปที่ 2.5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง lipoproteins และ angiotensin II ของการเกิดโรคไตจากเบาหวาน (diabetic nephropathy)^[17]

2.3 เกณฑ์ที่ใช้ตัดสินระดับไขมันผิดปกติในเลือด ^{5, 6}

เกณฑ์ที่ใช้ตัดสินภาวะระดับไขมันผิดปกติในเลือดและความรุนแรงของความผิดปกติ ซึ่งกำหนดโดย National Cholesterol Education Program (NCEP) จะช่วยบอกให้ทราบถึงผลทางคลินิกของไขมันว่าเหมาะสมหรือไม่

ตารางที่ 2.1 เกณฑ์ที่ใช้ตัดสินภาวะระดับไขมันผิดปกติในเลือด

ระดับไขมัน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	ความหมายทางคลินิก
LDL cholesterol	
<100	เหมาะสม
100-129	ใกล้เคียงค่าเหมาะสม
130-159	ก้ำกึ่ง
160-189	สูง
≥190	สูงมาก
Total cholesterol	
<200	เหมาะสม
200-239	ก้ำกึ่ง
≥240	สูง
HDL cholesterol	
<40	ต่ำ
≥60	สูง
Triglyceride	
<150	เหมาะสม
150-199	ก้ำกึ่ง
200-499	สูง
≥500	สูงมาก

2.4 ปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ^{5, 6}

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจที่สำคัญสามารถใช้ในการแบ่งระดับความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่

- สูบบุหรี่
- ความดันโลหิตสูง (ความดัน $\geq 140/90$ มิลลิเมตรปรอทหรือ ได้รับยาลดความดันโลหิต)

- HDL-C ต่ำ (< 40 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)
- มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ ผู้ชายเป็นอายุน้อยกว่า 55 ปี, ผู้หญิงเป็นอายุน้อยกว่า 65 ปี
- อายุ: ผู้ชายมากกว่าหรือเท่ากับ 45 ปี ผู้หญิงมากกว่าหรือเท่ากับ 55 ปี

หากมีค่า HDL \geq 60 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ให้นับปัจจัยเสี่ยงลดลง 1 ข้อ โดยผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไปจะถูกจัดว่าอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงปานกลางหรือกลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลางในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และถ้าหากมีปัจจัยเสี่ยง 1 ข้อหรือไม่มีเลยจะจัดว่าอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ

สำหรับกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงคือผู้ที่ เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจอยู่แล้วหรือเป็นโรคที่มีความเสี่ยงเทียบเท่า^[5] ซึ่งได้แก่

- โรคเบาหวาน
- Ischemic stroke ที่เกิดจากหลอดเลือด carotid
- Transient ischemic attack
- Symptomatic peripheral arterial disease
- Abdominal aortic aneurysm

2.5 เป้าหมายในการรักษาภาวะไขมันผิดปกติ

LDL-C ใช้เป็นเป้าหมายหลักสำหรับการกำหนดการรักษา^[5] NCEP ATP III ได้มีการกำหนดระดับ LDL-C เป็นเป้าหมายเพื่อใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ดังตารางที่ 2.2 โดยพิจารณาจากปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ^[5] (จากข้อ 2.4) ร่วมกับการพิจารณาการประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในอีก 10 ปีข้างหน้าโดยใช้ Framingham point score^[5] (ในภาคผนวก) แล้วจึงพิจารณาการรักษาตามระดับเป้าหมายในการรักษาโดยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมหรือให้การรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือดเพื่อควบคุมระดับ LDL-C ให้เข้าตามเป้าหมายที่กำหนด

ตารางที่ 2.2 เป้าหมายการรักษาและการกำหนดการรักษาตามลำดับความเสี่ยง^[18]

ลำดับความเสี่ยง	ระดับ LDL-C เป้าหมาย	ระดับ LDL-C ที่เริ่มต้นให้การรักษาโดยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม	ระดับ LDL-C ที่เริ่มต้นให้การรักษาด้วยยา
กลุ่มความเสี่ยงสูง (high risk): เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจหรือเป็นโรคที่มีความเสี่ยงเทียบเท่า (ความเสี่ยงที่ระยะเวลา 10 ปีข้างหน้า > 20%)	< 100 มก./ดล. (< 70 มก./ดล. เป็นทางเลือก)	\geq 100 มก./ดล.	\geq 100 มก./ดล. (< 100 มก./ดล. อาจพิจารณาให้ยาเป็นทางเลือก)

ลำดับความเสี่ยง	ระดับ LDL-C เป้าหมาย	ระดับ LDL-C ที่เริ่มต้น ให้การรักษาโดยการ ปรับเปลี่ยนพฤติกรรม	ระดับ LDL-C ที่เริ่มต้น ให้การรักษาด้วยยา
กลุ่มความเสี่ยงสูงปานกลาง (moderate high risk): มีปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป (ความเสี่ยงที่ระยะเวลา 10 ปีข้างหน้า > 10-20%)	< 130 มก./ดล.	≥ 130 มก./ดล.	≥ 130 มก./ดล. (100-129 มก./ดล. อาจพิจารณาให้ยาเป็น ทางเลือก)
กลุ่มความเสี่ยงปานกลาง (moderate risk): มีปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป (ความเสี่ยงที่ระยะเวลา 10 ปีข้างหน้า < 10%)	< 130 มก./ดล.	≥ 130 มก./ดล.	≥ 160 มก./ดล.
กลุ่มความเสี่ยงต่ำ (lower risk): มีปัจจัยเสี่ยง 1 ข้อ หรือไม่มีปัจจัยเสี่ยง	< 160 มก./ดล.	≥ 160 มก./ดล.	≥ 190 มก./ดล. (160-189 มก./ดล. อาจพิจารณาให้ยาเป็น ทางเลือก)

2.6 การรักษาภาวะไขมันผิดปกติ ^[19, 20]

วัตถุประสงค์การรักษา : เพื่อลดระดับ LDL และ VLDL และเพิ่มระดับ HDL

วิธีการรักษา

1. Correction of the causative cause
2. Life style modification
3. Drug therapy

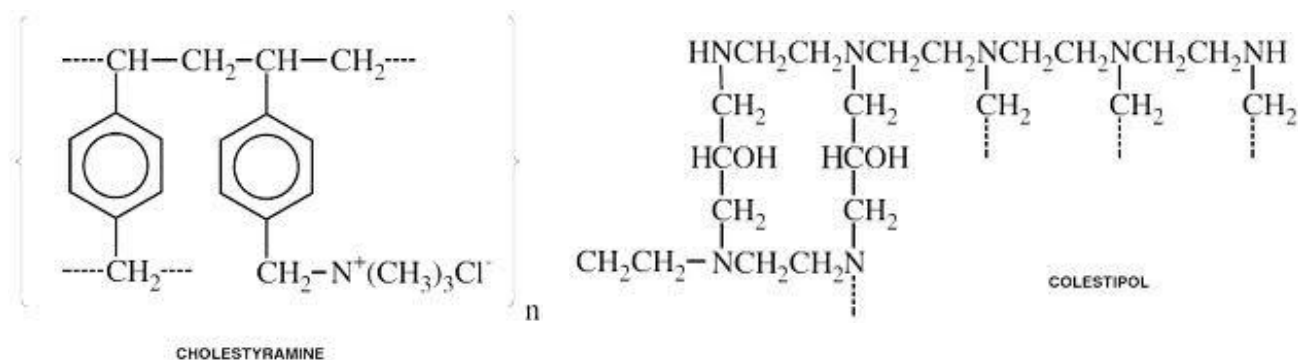
การใช้ยาในการรักษา แบ่งดังนี้

1. ยาที่ลดการดูดซึม cholesterol ที่บริเวณลำไส้เล็ก
 - Bile-acid-binding Resin
 - Ezetimibe
2. ยาที่ลดการสร้าง VLDL และ cholesterol
 - HMG-Co A reductase inhibitors
 - Nicotinic acid

3. ยาที่ลดการเปลี่ยนไลโปโปรตีนในเลือด
 - Fibric acid derivatives
4. ยาที่เพิ่มการขจัด LDL-cholesterol
 - Probucol

1. ยาที่ลดการดูดซึม cholesterol ที่บริเวณลำไส้เล็ก

Bile-acid-binding Resin



เป็นยาที่มีโครงสร้างเป็น polymeric cationic exchange resins ซึ่งไม่ละลายน้ำและไม่ถูกดูดซึม
กลไกการออกฤทธิ์

- โครงสร้างของ bile-acid sequestrants มีความเป็นประจุบวกสูงจะจับกรดน้ำดี (bile acid) ซึ่งเป็นประจุลบในลำไส้เล็ก และป้องกันการดูดซึมกลับของกรดน้ำดี (exchange chloride ion for negative charge bile acid) เนื่องจากขนาดของโมเลกุลใหญ่เกินไป
- เพิ่มการขับกรดน้ำดีออกมาทางอุจจาระได้มากถึง 10 เท่า และเนื่องจาก bile acid จะถูกดูดกลับเป็นส่วนใหญ่ ยานี้จึงทำให้เกิดการดึง cholesterol ออกจากร่างกาย
- เพิ่มการสร้างกรดน้ำดีจาก cholesterol ในตับ
- มีการ up-regulation of LDLR คือ สร้างตัวรับของ LDL มากขึ้น เหมือนกับยา statin และเหนี่ยวนำเอนไซม์ HMG-Co A reductase

ผลการออกฤทธิ์ของยา

ทำให้มีระดับ plasma LDL ลดลง มีการสร้างกรดน้ำดีเพิ่มมากขึ้น และยาจะมีประสิทธิผลดีเมื่อมีการใช้ในผู้ที่ระดับ LDL สูง และประสิทธิผลเพิ่มมากขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่ม statins นอกจากนี้ทำให้ TG หรือ VLDL อาจเพิ่มขึ้น และ HDL เพิ่มร้อยละ 3-5

ยาในกลุ่มนี้ เช่น

- Cholestyramine (Questran light®)
- Colestipol

ข้อบ่งใช้

- Heterozygous family hypercholesterolemia
- ใช้ร่วมกับยาอื่น เช่น niacin, HMG CoA reductase inhibitor
- อื่น ๆ : บรรเทาอาการคันใน cholestasis และ bile salt accumulation, การดูดซับยา digitalis ออกจากทางเดินอาหารกรณีที่ได้รับพิษจากยา

อาการไม่พึงประสงค์: ยาไม่ถูกดูดซึมในทางเดินอาหาร จึงไม่พบ systemic side effect แต่มีผลต่อระบบทางเดินอาหาร ที่พบบ่อย ได้แก่ อาการท้องผูก อาการอื่นๆ ได้แก่ ปวดท้องและคลื่นไส้ อาเจียน ที่เกิดจากคลื่นยา

อันตรกิริยากับยาอื่น

- เนื่องจากยาเป็น anion exchange resin จึงจับกับยาที่มีคุณสมบัติเป็นกรด ส่วนยาที่มีคุณสมบัติเป็นกลางหรือเป็นด่างอาจถูกจับแบบไม่จำเพาะเจาะจง จึงควรรับประทานยาอื่นก่อน 1-2 ชั่วโมงหรือหลังรับประทาน bile acid sequestrants 4-6 ชั่วโมง
- เมื่อรับประทาน colestipol ร่วมกับ gemfibrozil จะทำให้ bioavailability ของ gemfibrozil ลดลง
- ถ้าได้รับในขนาดสูงจะรบกวนการดูดซึม vitamin ที่ละลายในไขมัน
- การกินอาหารที่เป็น saturated fat จะทำให้เกิด down regulate receptor

ข้อห้ามใช้: ในคนที่มี triglyceride > 400 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ทำให้เกิด complete biliary obstruction

Ezetimibe



ยานี้เป็นยายับยั้งการดูดซึมโคเลสเตอรอลอย่างจำเพาะ (selective cholesterol absorption inhibitor)

กลไกการออกฤทธิ์

- ออกฤทธิ์ที่ brush border ของลำไส้ ยับยั้งการดูดซึมอาหารและ cholesterol ที่บริเวณนี้ ทำให้จำกัดการขนส่ง cholesterol ผ่านลำไส้เล็กจึงลดปริมาณ cholesterol ที่ส่งไปยังตับได้ จึงเป็นการขัดขวางการดูดซึม cholesterol จากอาหารและกรดน้ำดีที่ผนังลำไส้เล็ก (small intestinal brush border)
- เพิ่ม LDL receptor ที่ตับทำให้จับกับ cholesterol ได้มากขึ้น

ผลการออกฤทธิ์ของยา

ทำให้ระดับ plasma LDL ลดลงได้ประมาณร้อยละ 15-20 และเพิ่มระดับ HDL โดยไม่มีผลต่อระดับ triglyceride

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่

- Ezetimibe

ข้อบ่งใช้

- Primary hypercholesterolemia
- Homozygous Sitosterolemia
- Hyperlipidemia combination therapy เช่น statin

อาการไม่พึงประสงค์: ปวดศีรษะ ปวดท้อง ท้องเสีย ปวดข้อ ไอ อ่อนเพลีย

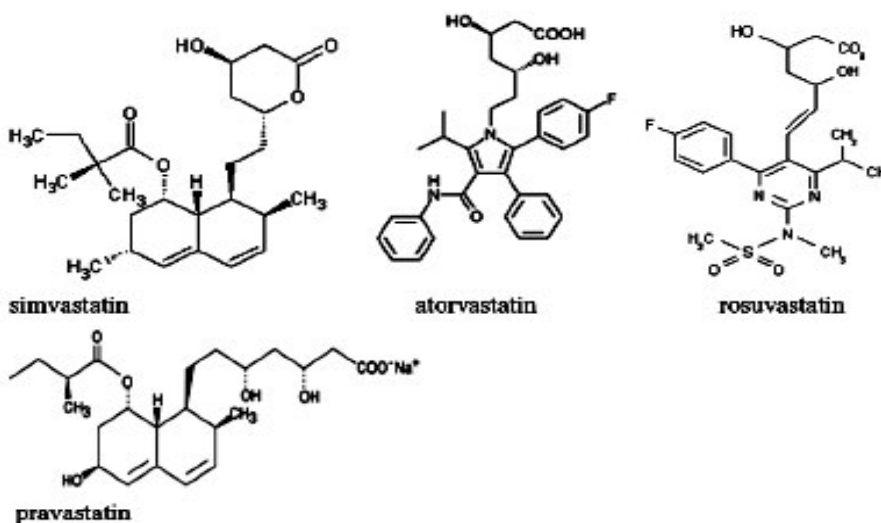
อันตรกิริยากับยาอื่น

- Bile acid binding resin (fenofibrate, gemfibrozil) จะลดฤทธิ์ของ ezetimibe
- Cyclosporine ทำให้มี ezetimibe เพิ่มขึ้นใน serum 12 เท่า
- ไม่เกิดปฏิกิริยากับ statins, warfarin, sulfonylurea

ข้อห้ามใช้ : ห้ามใช้ในคนที่ เป็นโรคตับ หรือคนที่มี enzyme transaminase สูงขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุ

2. ยาที่ลดการสร้าง VLDL และ cholesterol

HMG-CoA reductase inhibitors ^[19]



ยากลุ่มนี้มีประสิทธิผลสูงที่สุดและผู้ป่วยมีความทนต่อยาดีสำหรับการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ และพบว่ามึประสิทธิผลในการลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ stroke และลดอัตราการตายมีหลักฐานที่แน่ชัด แต่ผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่มนี้ ต้องมีการตรวจติดตามการทำงานของตับ (hepatic transaminase) และ creatine kinase อย่างสม่ำเสมอ

กลไกการออกฤทธิ์

- ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ HMG CoA reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เป็น rate limiting step ในการสังเคราะห์ cholesterol
- ลดการเปลี่ยน HMG-CoA เป็น mevalonic acid ทำให้ลดการสังเคราะห์ cholesterol ในตับ

- ทำให้มีการสังเคราะห์ตัวรับของ LDL เพิ่มขึ้น ทำให้เพิ่มการนำ LDL ออกจากกระแสเลือด

ผลการออกฤทธิ์ของยา

สามารถยับยั้งการสร้าง cholesterol ที่ตับ ทำให้มีการแสดงออกของยีนตัวรับ LDL เพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้ปริมาณ free cholesterol ภายในเซลล์ตับลดลง และ membrane-bound SREBPs ถูกแยกออกโดย เอนไซม์ protease แล้วถูกนำไปยัง nucleus เกิดการเพิ่มการ transcript และเพิ่มการสังเคราะห์ของตัวรับ LDL การสลายของตัวรับ LDL ลดลงทำให้พบจำนวนตัวรับ LDL จำนวนมากที่บริเวณผิวของ hepatocyte เพิ่มมากขึ้นเกิดการนำ LDL ออกจากกระแสเลือด ดังนั้นระดับ LDL ในกระแสเลือดจึงลดลง พบว่าระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 20-55 ขึ้นกับความแรงและขนาดยาที่ใช้ และยาที่มีประสิทธิผลดีในขนาดสูงได้แก่ atorvastatin, simvastatin และ rosuvastatin สามารถลดระดับ triglyceride ได้ นอกจากนี้ มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มนี้ มีระดับของ HDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 5-10 และ rosuvastatin เพิ่มได้ร้อยละ 15-20^[18]

ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ simvastatin, pravastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin

Pravastatin และ simvastatin เป็นอนุพันธ์ของ lovastatin ที่ได้เปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมี ส่วน atorvastatin, fluvastatin และ rosuvastatin มีโครงสร้างที่แตกต่างออกไป

ตารางที่ 2.3 ขนาดของยา statin (มิลลิกรัม) ที่ใช้ในการลด LDL-C จาก baseline

ยา	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%
Rosuvastatin	-	-	-	5	10	20,40
Atorvastatin	-	-	10	20	40	80
Simvastatin	-	10	20	40	80	
Pravastatin	10	20	40			
Lovastatin	10	20	40			
Fluvastatin	20	40	80			

อาการไม่พึงประสงค์

- พบได้บ่อย ได้แก่ ท้องเสีย ปวดท้อง ท้องอืด คลื่นไส้ อาเจียน
- **Hepatotoxicity** – พืชต่อตับเกิดได้น้อยมาก (ประมาณ 1 ล้านคนต่อปี) แต่ควรมีการติดตามผลตรวจเกี่ยวกับการทำงานของตับ โดยดูจากค่า alanine aminotransferase (ALT) ก่อนได้รับและตรวจซ้ำเมื่อมีอาการทางคลินิก ส่วนในกรณีได้รับยาในขนาดสูง (rosuvastatin 40 มิลลิกรัม และ 80 มิลลิกรัม) ให้ตรวจซ้ำหลังจาก 3 เดือนแรก หากได้ค่าปกติก็ไม่จำเป็นต้องตรวจอีกจนกว่ามีอาการ
- **Myopathy** – ความเป็นพิษต่อกล้ามเนื้อถือว่ามีนัยสำคัญที่สุดของยากลุ่ม statin แม้ว่ามีอุบัติการณ์ต่ำประมาณร้อยละ 0.01 แต่ความเสี่ยงของการเกิด myopathy และ rhabdomyolysis เพิ่มขึ้นตามระดับของยาในพลาสมา ดังนั้นปัจจัยต่างๆ ที่ส่งผลต่อการยับยั้งการขจัดยาออกจึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการ

เกิดพิษต่อกล้ามเนื้อ ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ มากกว่า 80 ปี, ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง อยู่ระหว่างการผ่าตัด, มีโรคร่วม เช่น โรคเบาหวาน, ขนาดตัวเล็ก, hypothyroidism ที่ไม่ได้รับการรักษา การใช้ยา statins ร่วมกับยาอื่นที่ลดการขับออกทำให้เกิดพิษต่อกล้ามเนื้อได้ประมาณร้อยละ 50 ยาที่มักพบมีการใช้ร่วมกับ statins ได้แก่ fibrates โดยเฉพาะ gemfibrozil (พบได้ร้อยละ 38), cyclosporine (พบได้ร้อยละ 4), digoxin (พบได้ร้อยละ 5), warfarin (พบได้ร้อยละ 4), macrolide antibiotics (พบได้ร้อยละ 3), mibefradil (พบได้ร้อยละ 2) และ azole antifungal (พบได้ร้อยละ 1) ยาอื่นที่เพิ่มความเสี่ยงต่อ statin-induced myopathy ได้แก่ niacin (พบน้อย), HIV protease inhibitor และ nefazodone

อันตรกิริยากับยาอื่น :

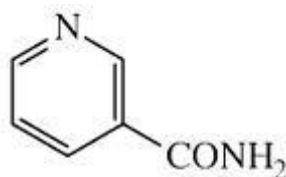
- การใช้ยากลุ่ม statins ร่วมกับ fibric acid derivatives (gemfibrozil) มีรายงานทำให้เกิด myopathy และ rhabdomyolysis เพิ่มขึ้น จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน
- การใช้ยากลุ่ม statins ร่วมกับ niacin ขนาดสูงมีรายงานทำให้เกิด myopathy และ rhabdomyolysis เพิ่มขึ้น
- การใช้ยากลุ่ม statins ร่วมกับ bile acid sequestrants จะเสริมฤทธิ์ในการลด LDL-C ได้ดี แต่ bile acid sequestrants จะลด bioavailability ของ statins จึงแนะนำให้รับประทาน statins ก่อนรับประทานยา bile acid sequestrants 1 ชั่วโมง หรือรับประทานยา statins หลังรับประทานยา bile acid sequestrants 3-4 ชั่วโมง
- Lovastatin, simvastatin, atorvastatin, ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP3A4 ส่วน fluvastatin ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP 2C9 จึงควรระวังการใช้ร่วมกับยาที่มีผลต่อ CYP ดังกล่าว แต่ pravastatin, rosuvastatin ไม่ผ่าน CYP 3A4 จึงเกิด drug interaction น้อย

ข้อห้ามใช้ : ห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์ เพราะยากลุ่มนี้จัดเป็น pregnancy category x และห้ามใช้ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับหรือมีระดับเอนไซม์ของตับสูงกว่า 3 เท่าของค่าปกติโดยไม่ทราบสาเหตุ นอกจากนี้ห้ามใช้ร่วมกับยาที่เป็น CYP 450 inhibitors เช่น cyclosporine, clarithromycin, erythromycin, itraconazole, ketoconazole, fluconazole เป็นต้น เพราะทำให้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด myopathy และไม่ควรถูกใช้ในผู้ที่ไตทำงานบกพร่อง เพราะอาจเกิดไตวายได้เนื่องจาก rhabdomyolysis ที่เกิดขึ้น (พบ myoglobin ในปัสสาวะ)

ข้อบ่งใช้: การเลือกใช้ในกลุ่ม statin ควรจะพิจารณาจากความต้องการในการลดระดับ LDL-C เพื่อให้ถึงเป้าหมายของการรักษา (100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร [2.60 ไมโครโมล/ลิตร]) และขึ้นกับการตัดสินใจของแพทย์ที่รักษา พบว่าการใช้ยากลุ่มนี้สามารถลดระดับ LDL-C ได้ถึง 50 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และการใช้ในขนาดสูงมาก เช่น simvastatin 80 มิลลิกรัม หรือ atorvastatin 40 หรือ 80 มิลลิกรัม ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ triglyceride ในเลือดสูง ควรจำกัดการใช้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีไขมันสูงทั้ง ระดับ LDL-C และ triglyceride นอกจากนี้ในการเปลี่ยนแปลงการรักษาควรพิจารณาค่าระดับไขมันจากการติดตามผลตรวจทาง

ห้องปฏิบัติการ ระหว่างสัปดาห์ที่ 4 – 12 หลังจากเริ่มยา และควรติดตามระดับไขมันในเลือดทุก 6 – 12 เดือน

Nicotinic acid



NIACIN

Niacin เป็นวิตามินบีที่ละลายน้ำได้ (B3) ทำหน้าที่เป็นวิตามินโดยเปลี่ยนเป็น NAD หรือ NADP (amide) เฉพาะยาในรูปแบบ niacin เท่านั้นที่ออกฤทธิ์ต่อระดับไขมัน และต้องใช้ในขนาดสูงกว่าการใช้เป็นวิตามิน

กลไกการออกฤทธิ์

- ในเซลล์ไขมัน niacin เป็น potent inhibitor of intracellular lipase system ยับยั้งการสลายไขมันมีผลทำให้การสลาย triglyceride ลดลง และ niacin ยับยั้งการเคลื่อนที่ของกรดไขมันจาก adipose tissue ไปยังตับ ทำให้การสร้าง VLDL-C จากตับลดลง ระดับ triglyceride ในเลือดจึงลดลง และจากการที่ VLDL-C ลดลงทำให้ LDL-C ลดลงด้วย
- ในเซลล์ตับ niacin ลดการสังเคราะห์ triglyceride โดยยับยั้งการสังเคราะห์และการ esterification ของกรดไขมันและเพิ่มการขจัด apoB
- Niacin ลดการกำจัดและทำลาย apolipoprotein A-I จาก HDL-C ที่พร้อมทำงานกลับเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดได้มากขึ้น ทำให้ HDL เพิ่มขึ้น

ผลการออกฤทธิ์ของยา

Niacin สามารถ ลด triglyceride ได้ร้อยละ 20-50, เพิ่ม HDL-C ได้ร้อยละ 15-35 และลด LDL-C ร้อยละ 5-25 และอาจทำให้พบไขมันในอุจจาระเพิ่มขึ้น

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่: Niacin

อาการไม่พึงประสงค์: เกิดอาการร้อนวูบวาบ, เกิด impair glucose tolerance, การเพิ่มของกรดยูริก, การเพิ่มของ hepatic transaminase, การใช้รูปแบบปกติ (crystalline) หรือ sustained-release niacin (> 2 กรัม) ก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อตับรุนแรง การใช้ยาในรูปแบบ extended-release niacin เป็นรูปแบบยาออกฤทธิ์นาน เพื่อลดการดูดซึมของ niacin ส่งผลให้ลดพิษจากการใช้ยาได้

อันตรกิริยากับยาอื่น

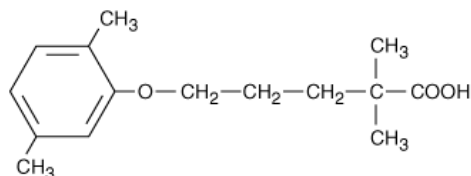
- Bile acid sequestrant พบว่า cholestyramine หรือ colestipol อาจลด bioavailability ของ niacin ลงได้ ดังนั้นควรรับประทาน niacin ก่อน bile acid sequestrant 1 ชั่วโมง หรือหลัง bile acid sequestrant 2-4 ชั่วโมง

- Anticoagulants มีรายงานพบว่า niacin ทำให้ prothrombin time เพิ่มขึ้น ดังนั้น ต้องระมัดระวังการใช้ยานี้ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือด โดยควรติดตามค่า prothrombin time และเกร็ดเลือดอย่างใกล้ชิด
- ใช้ร่วมกับยาลดความดันโลหิต ทำให้เกิด hypotension (ผลจากการขยายหลอดเลือดของ niacin)
- ระวังผลของยารักษาโรคเบาหวานและโรค gout

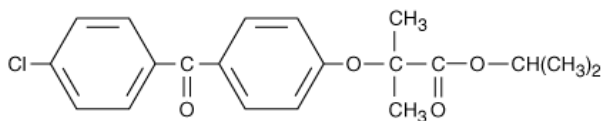
ข้อห้ามใช้ : ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง, โรค gout ขึ้นรุนแรงและเบาหวาน และ ไม่ควรใช้ในโรคแผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulcer disease), hyperuricemia, arrhythmia และ ไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงตั้งครรภ์ และหญิงให้นมบุตร

3. ยาที่ลดการเปลี่ยนไลโปโปรตีนในเลือด

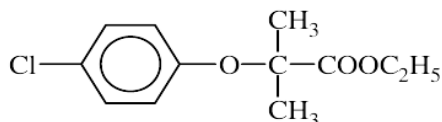
Fibric acid derivatives



Gemfibrozil



Fenofibrate



CLOFIBRATE

ยากลุ่มนี้เป็นอนุพันธ์ของ clofibric acid ซึ่งเป็น halogenated fibric acid derivative เมื่อ clofibrate ถูกดูดซึมหลังจากกินยา ยาจะถูก hydrolyzed อย่างรวดเร็วได้เป็น clofibric acid ซึ่งเป็น active form ส่วน gemfibrozil เป็น nonhalogenated compound

กลไกการออกฤทธิ์: เกิดจากการเป็น ligand ของ the nuclear transcription regulator, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha (PPAR- α) ควบคุม gene transcription ส่งผลยับยั้งการสังเคราะห์กรดไขมัน และกระตุ้น fatty acid oxidation, เพิ่มการสังเคราะห์ lipoprotein lipase (LPL) และลด apoC-III ทำให้เพิ่มการสลายไขมันและกำจัดอนุภาคที่มี triglyceride สูง ดังนั้น การสังเคราะห์ VLDL และ triglyceride ที่ตับจึงลดลง

ผลการออกฤทธิ์ของยา: ทำให้กรดไขมันอิสระเข้าสู่เซลล์ตับเพิ่มขึ้นและถูกย่อยสลายโดยกระบวนการ beta-oxidation ทำให้ระดับของกรดไขมันอิสระลดลง การสร้าง triglyceride จึงลดลงด้วย (ลด triglyceride ร้อย

ละ 20-50, เพิ่ม HDL-C ร้อยละ 10-20) แต่ยากกลุ่มนี้มีผลลดการทำงานของ CYP7A1 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เป็น rate limiting step ในกระบวนการสร้างน้ำดีลดลง มีความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วในถุงน้ำดีเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังทำให้ระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นได้จากการใช้ gemfibrozil ในผู้ป่วยที่มีระดับ triglyceride สูง

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ : clofibrate, fenofibrate, gemfibrozil, ciprofibrate, bezafibrate

ข้อบ่งใช้ : รักษา hypercholesterolemia, mixed dyslipidemia

อาการไม่พึงประสงค์

- ผลต่อระบบทางเดินอาหาร : อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นอาจรุนแรงและอาจทำให้เป็นสาเหตุต้องหยุดใช้ยา อาการที่พบ เช่น ปวดท้อง อาหารไม่ย่อย ปวดบริเวณลิ้นปี่
- ผลต่อดัชนี : อาจพบเอนไซม์ transaminase สูงขึ้น เนื่องจาก fibrates เพิ่มการหลั่ง antidiuretic hormone จากต่อมใต้สมองส่วนหลัง มีผลกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ในตับ
- ผลต่อกล้ามเนื้อและกระดูก : myopathy, rhabdomyolysis
- ผลต่อทางเดินน้ำดี : นิ่วในถุงน้ำดี (นิ่วที่เป็น cholesterol)

อันตรกิริยากับยาอื่น: เมื่อใช้ร่วมกับกลุ่ม statins จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด myopathy, rhabdomyolysis และการใช้ร่วมกับ colchicines ก็เกิดผลเช่นเดียวกัน

ข้อห้ามใช้: ห้ามใช้ในผู้ที่มีโรคตับและโรคไตอย่างรุนแรง และห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยานี้

ตารางที่ 2.4 สรุปผลจากการใช้ยา^[19]

Effect	Bile-acid sequestrant (%)	Nicotinic acid (%)	Statins (%)	Fibric acid derivertives (%)
Lowers LDL-C	15-30	5-25	18-55	5-20 (may in high TG)
Raise HDL	3-5	15-35	5-15	10-20
Lower TG	+/-	20-50	7-30	20-50

ตารางที่ 2.5 สรุปอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา

ความเป็นพิษ	Bile-acid sequestrant	Nicotinic acid	Statins	Fibric acid derivertives
ระบบประสาท				
- นอนไม่หลับ	0	+	++	0
- อายากอาหาร	0	0	0	++
ระบบผิวหนัง	0	+++	0	0
อันตรกิริยาของยา	+++	0	++	++

ความเป็นพิษ	Bile-acid sequestrant	Nicotinic acid	Statins	Fibric acid derivertives
ระบบทางเดินอาหาร				
- เกิดแผล	0	++++	0	0
- ปวดท้อง	++	+++	0	1
- คลื่นไส้	++	++	0	++
- ท้องอืด/ท้องผูก	++++	0	0	0
- ท้องเสีย	+	++	0	+
ระบบหัวใจ				
- atrial arrhythmia	0	++	0	++
- ventricular arrhythmia	0	0	0	
ตับและท่อน้ำดี				
- Lithogenicity	0	0	0	+++
- ตับอักเสบ	0	+++	+++	++
ระบบเมตาบอลิซึม				
- น้ำตาลในเลือดสูง	0	++++	0	0
- triglyceride สูง	++	0	0	0
- กรด uric สูง	0	++++	0	0
- ระดับ LDL-C สูง	++++	0	0	++
กระดุกและกล้ามเนื้อ				
- กล้ามเนื้ออักเสบ	0	0	+	+

การศึกษาที่เกี่ยวข้อง

จากการศึกษาของ Samir Maruti Adsule และคณะในปี 2009 ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 หลังจากได้รับยาลดระดับไขมันในเลือดพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา rosuvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัม พบว่าสามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ simvastatin 10 มิลลิกรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แต่ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ atorvastatin 10 มิลลิกรัม และพบว่าระดับ HDL-C โดยเฉลี่ยเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อได้รับยา rosuvastatin, simvastatin และ atorvastatin ผ่านไป 12 สัปดาห์^[21]

จากการศึกษาในปีเดียวกัน (ปี 2009) เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในคนที่ เป็นโรค dyslipidemia ชาวไต้หวันที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม statins พบว่า ยาที่ถูกสั่งใช้มากที่สุด คือ simvastatin (ร้อยละ 31.8,

306 คน) และขนาดยาที่ถูกสั่งใช้มาก เช่น atorvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัม (ร้อยละ 93.4), fluvastatin 80 มิลลิกรัม (ร้อยละ 96.7), lovastatin 20 มิลลิกรัม (ร้อยละ 96.7), pravastatin 10 มิลลิกรัม (ร้อยละ 84.1) และ simvastatin 20 มิลลิกรัม (ร้อยละ 84.3) นอกจากนี้พบว่า ยา atorvastatin มีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C มากที่สุด แต่มีคนที่มียาระดับ total cholesterol และ LDL-C เข้าเป้าหมายในการรักษาเพียงร้อยละ 13.5 และร้อยละ 31 ตามลำดับ ของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง^[22]

ในปี 2010 มีการศึกษาแบบ systematic review and meta-analysis เพื่อเปรียบเทียบผลในการลดระดับ LDL-C พบว่ามี 75 การศึกษาที่เป็นลักษณะการศึกษาที่ใกล้เคียงกัน รายงานว่า การใช้ atorvastatin 10 มิลลิกรัม, fluvastatin 80 มิลลิกรัม, lovastatin 40 – 80 มิลลิกรัม และ simvastatin 20 มิลลิกรัม สามารถลดระดับ LDL ลงได้ร้อยละ 30 -40 และมีเพียงยาในกลุ่ม statins เพียง 2 ตัวเท่านั้นที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ถึงร้อยละ 40 นั่นคือ rosuvastatin และ atorvastatin ที่ขนาด 20 มิลลิกรัม ขึ้นไป^[23]

นอกจากนี้ในปีเดียวกัน ปี 2010 มีการศึกษาแบบ meta-analysis เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการเพิ่มขนาดยาของยา atorvastatin, rosuvastatin และ simvastatin ในการลดระดับ LDL-C พบว่า การเพิ่มขนาดยาขึ้น 2 เท่าของยา statin แต่ละตัวสามารถลดระดับ LDL-C ได้เพิ่มขึ้นร้อยละ 4 -7 ส่วน non LDL-C ลดได้เพิ่มขึ้นร้อยละ 3 – 6 โดยดูจากการระดับของ LDL-C และ non LDL-C ที่เปลี่ยนไปเมื่อเทียบกับ baseline ($r = 0.92, p < 0.001$)^[24]

มีการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีการทำ hemodialysis โดยเป็นงานวิจัยแบบ multicenter, randomized, double-blind, prospective study พบว่าหลังจากที่ได้รับยา atorvastatin 20 มิลลิกรัม เป็นเวลานาน 4 สัปดาห์ ระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 42 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งหมดเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับ placebo ลดลงร้อยละ 1.3 นอกจากนี้ ฟลอร์วาสแตติน สามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจได้ (relative risk, 0.82; 95 % CI, 0.68 to 0.99; $p = 0.03$, nominally significant)^[25]

เมื่อพิจารณาทางด้านความปลอดภัยพบว่า มีการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการได้รับยา กลุ่ม statins ในการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งเป็นงานวิจัยแบบ Randomized Clinical Trial (RCT) พบว่า กลุ่มผู้ที่ได้รับยา atorvastatin มีเอนไซม์ AST เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR: 2.21) เมื่อเปรียบเทียบกับ pravastatin นอกจากนี้กลุ่มผู้ที่ได้รับยา simvastatin มีระดับของ CK เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ rosuvastatin และการใช้ยาในขนาดสูงเพิ่มความเสี่ยงของการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ AST^[26]

มีการวิจัยแบบย้อนหลังในปี 2012 ของ Hae Sun Suh และคณะ เป็นการศึกษาการเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการใช้ยา statins เดี่ยวๆ กับการใช้ร่วมกับกลุ่ม fibrates ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 การใช้ยาสองกลุ่มร่วมกัน (combination therapy) สามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจได้อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยา กลุ่ม statins เดี่ยว (monotherapy) (OR=0.7, $p < 0.083$)^[27]

2.7 การรักษาภาวะไขมันผิดปกติผู้ป่วยโรคเบาหวานในผู้ใหญ่

ลำดับความสำคัญของการรักษาภาวะไขมันผิดปกติผู้ป่วยโรคเบาหวานในผู้ใหญ่ (order of priorities for treatment of diabetic dyslipidemia in adults) ^[28]

1. การลดระดับ LDL-C

- การปรับวิถีการดำเนินชีวิต (lifestyle interventions)
- แนะนำ : การใช้ยากลุ่ม HMG CoA reductase inhibitor (statin)
- อื่นๆ : การใช้ยากลุ่ม bile acid binding resin (resin), กลุ่ม cholesterol absorption inhibitor,

กลุ่ม fenofibrate หรือ กลุ่ม niacin

2. การเพิ่มระดับ HDL-C

- การปรับวิถีการดำเนินชีวิต (lifestyle interventions)
- การใช้ยากลุ่ม nicotinic acid หรือ กลุ่ม fibrates

3. การลดระดับ triglyceride

- การปรับวิถีการดำเนินชีวิต (lifestyle interventions)
- ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด
- การใช้ยากลุ่ม fibric acid derivative (gemfibrozil, fenofibrate)
- การใช้ยากลุ่ม niacin
- การใช้ยากลุ่ม statin ในขนาดสูง (ในผู้ที่มีระดับ LDL-C ร่วมด้วย)

4. Combined hyperlipidemia

- First choice : ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด + ใช้ยากลุ่ม statin ในขนาดสูง
- Second choice : ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด + ใช้ยากลุ่ม statin + fibric acid derivative
- Third choice : ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด + ใช้ยากลุ่ม statin + nicotinic acid

การรักษาภาวะระดับ LDL-C สูง ก่อนที่ระดับ triglyceride เพิ่มสูงขึ้นนั้นมีการตัดสินใจขึ้นกับข้อมูลทั้งความปลอดภัยทางด้านคลินิกและประสิทธิผลของยา ซึ่งในการใช้ยารักษาพร้อมกันระหว่างกลุ่ม statin กับ nicotinic acid , fenofibrate และโดยเฉพาะอย่างยิ่ง gemfibrozil จะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด myositis

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) แบบเชิงพรรณนา (descriptive study) เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงร่วมด้วย ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

3.2 กลุ่มประชากร

ผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติร่วมด้วย ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ที่มีการตั้งใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด

3.3 วิธีการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างและขนาดตัวอย่าง

การศึกษานี้ศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติร่วมด้วยที่มีผลการตรวจระดับไขมันในเลือดและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม - 31 ธันวาคม 2554 โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากข้อมูลผู้ป่วยที่บันทึกลงในคอมพิวเตอร์ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยทำการสุ่มตัวอย่างจากประชากร โดยใช้โปรแกรม SPSS 13.0 จำนวน 400 คน มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษา (ตารางที่ 3.1) จำนวน 298 คน

ตารางที่ 3.1 เกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษาและเกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษา	เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา
1. กลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน ทั้งเพศชายและหญิง 2. ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาโรคไขมันผิดปกติซึ่งมีการตรวจค่าระดับไขมันในเลือดในช่วงเวลาตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม - 31 ธันวาคม 2554 อย่างน้อยที่สุดคือได้รับการตรวจวัดระดับ LDL 3. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 30 ปี 4. ได้รับการรักษาด้วยยาชนิดเดิมและขนาดเดิมอย่างน้อยเป็นเวลา 3 เดือน ในช่วงเวลาตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2554 - 31 ธันวาคม 2554	1. ผู้ป่วยขาดการรักษาต่อเนื่องมากกว่าหนึ่งครั้งในเวลาสามเดือน 2. ผู้ป่วยที่ใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดมากกว่า 1 ชนิด

3.4 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ศึกษาจากแบบฟอร์มการเก็บข้อมูล โครงการวิจัย โดยทำการศึกษางานวิจัยและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง รวมถึงข้อมูลที่ได้จากบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยในคอมพิวเตอร์ เพื่อออกแบบฟอร์มการเก็บข้อมูลที่เหมาะสมให้สามารถนำมาใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลได้อย่างครบถ้วน ตัวอย่างแบบฟอร์มการเก็บข้อมูลโครงการวิจัยได้แสดงในภาคผนวก

3.5 การเก็บรวบรวมข้อมูล

เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากข้อมูลของผู้ป่วยที่บันทึกลงในคอมพิวเตอร์ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยบันทึกลงในแบบฟอร์มการเก็บข้อมูล โครงการวิจัย ซึ่งมีการเก็บข้อมูลดังต่อไปนี้

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย
 - HN
 - อายุ
 - เพศ
 - สถานะ
 - โรคประจำตัว
 - น้ำหนัก / ส่วนสูง
2. ค่าทางห้องปฏิบัติการ (เก็บข้อมูล 2 จุดเวลาห่างกันอย่างน้อย 3 เดือน)
 - Lipid profile (LDL, HDL, TG และ TC)
 - Renal function (BUN และ Scr)
 - Liver function (AST, ALT และ CK)
 - FBS และ HbA_{1c}
 - Blood pressure
3. ยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับ (เก็บข้อมูลของวันที่ได้รับการตรวจจุดแรก)
 - ชื่อยา
 - ความแรงที่ใช้
 - ขนาดยาที่ใช้ในแต่ละวัน

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล

นำข้อมูลผู้ป่วยเบาหวานที่มีการสั่งใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดจำนวน 298 คน โดยใช้โปรแกรม SPSS 13.0 วิเคราะห์ข้อมูลซึ่งจะแบ่งเป็นข้อมูลที่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variable) แปลผลออกมาในรูปของค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (means \pm SD) เปรียบเทียบข้อมูลวัดซ้ำโดยใช้ paired t-test สำหรับข้อมูลที่เป็นตัวแปรจำแนกประเภท (categorical variable) แปลผลออกมาในรูปจำนวนและร้อยละ

- ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย
 - จำนวนเพศ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, สถานภาพ, โรคร่วม (ความดันโลหิตสูง, โรคไต และโรคอื่นๆ), ยาเบาหวานที่ใช้ (ยารับประทานและยาฉีด)
 - จำนวนอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย
 - จำนวนค่าเฉลี่ยของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ BUN, Scr, FBS และ HbA_{1c}
- ยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับ
 - จำนวนชื่อยา, ความแรงที่ใช้และขนาดยาที่ใช้ในแต่ละวัน

- ประสิทธิภาพของยาลดระดับไขมันในเลือด
 - คำนวณผลต่างระหว่างค่าระดับไขมันในเลือดจากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (LDL, HDL, TG และ TC) ของผู้ป่วยทุกคน ณ จุดแรกที่เก็บข้อมูล และจุดที่สอง
 - คำนวณค่าเฉลี่ยของผลต่างระดับไขมันในเลือดจากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ได้ของผู้ป่วยทุกคน
 - คำนวณค่าเฉลี่ยของผลต่างระดับไขมันในเลือดจากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ได้ของผู้ป่วยจำแนกตามชนิดของยาและความแรง
 - เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการวัดซ้ำของระดับไขมันในเลือดจากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 จำแนกตามชนิดของยาและความแรง
 - คำนวณค่าเฉลี่ยของผลต่างของระดับ LDL จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ได้ของผู้ป่วยจำแนกตามชนิดของยาและขนาดยาที่ได้รับในแต่ละวัน
 - คำนวณค่าเฉลี่ยของผลต่างระดับไขมันในเลือดจากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ได้ของผู้ป่วยจำแนกเป็นผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย
 - เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการวัดซ้ำของระดับไขมันในเลือดจากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 จำแนกเป็นผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย
 - ประเมินผลการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดตามเกณฑ์มาตรฐานของ National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) โดยแสดงจำนวนและร้อยละผู้ที่เข้าเป้าหมายของการรักษาและไม่เข้าเป้าหมายของการรักษา จำแนกตามชนิดของยาและขนาดยาที่ได้รับในแต่ละวัน
 - ประเมินผลการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดตามเกณฑ์มาตรฐานของ NCEP ATP III โดยแสดงจำนวนและร้อยละผู้ที่เข้าเป้าหมายของการรักษาและไม่เข้าเป้าหมายของการรักษา จำแนกเป็นผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย
 - เปรียบเทียบร้อยละของผู้ที่เข้าเป้าหมายของการรักษาตาม NCEP ATP III ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย
 - เปรียบเทียบร้อยละของผู้ที่เข้าเป้าหมายของการรักษาตาม NCEP ATP III ระหว่างยาแต่ละชนิด
 - เปรียบเทียบร้อยละของผู้ที่เข้าเป้าหมายของการรักษาตาม NCEP ATP III ระหว่างขนาดยาที่ได้รับในแต่ละวันของยาแต่ละชนิด
 - คำนวณค่าเฉลี่ยของ LDL ในผู้ป่วยที่เข้าเป้าหมายของการรักษาตาม NCEP ATP III ของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย
 - คำนวณค่าเฉลี่ยของ LDL ในผู้ป่วยที่เข้าเป้าหมายของการรักษาตาม NCEP ATP III ของยาแต่ละชนิด

- อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด
 - จำนวนผู้ป่วยที่มี aspartate aminotransferase และ alanine aminotransferase สูงเกิน 3 เท่าของค่าปกติ ภายหลังการรักษา
 - จำนวนผู้ป่วยที่มี creatine kinase สูงเกิน 10 เท่าของค่าปกติ ภายหลังการรักษา
 - จำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่มีค่า aspartate aminotransferase และ alanine aminotransferase สูงเกิน 3 เท่าของค่าปกติ
 - จำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่มีค่า creatine kinase สูงเกิน 10 เท่าของค่าปกติ

บทที่ 4

ผลการศึกษา

4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากการวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยเบาหวาน ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า จำนวน 298 คน พบว่ามีอายุโดยเฉลี่ย 58.38 ± 10.27 ปี เป็นเพศชายจำนวน 141 คน คิดเป็นร้อยละ 47.32 เพศหญิงจำนวน 157 คน คิดเป็นร้อยละ 52.68 ซึ่งเป็นผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วย จำนวน 252 คน มีอายุโดยเฉลี่ย 57.56 ± 9.65 ปี และผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย จำนวน 46 คน มีอายุเฉลี่ย 62.85 ± 12.23 ปี ดังแสดงในตารางที่ 4.1

พิจารณาค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วย มีค่าเฉลี่ยของ BUN และ ค่า Scr คือ 16.77 ± 14.48 (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) และ 0.90 ± 0.30 (มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) ส่วนในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย มีค่าเฉลี่ยของ BUN และ ค่า Scr คือ 34.01 ± 20.07 (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) และ 2.48 ± 2.01 (มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) ดังแสดงในตารางที่ 4.1

พิจารณาค่าระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วย มีค่าเฉลี่ยของ FBS และ ค่า HbA_{1c} คือ 157.89 ± 69.28 (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) และ 8.08 ± 3.88 (%) ส่วนในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย มีค่าเฉลี่ยของ FBS และ ค่า HbA_{1c} คือ 170.89 ± 117.33 (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) และ 9.22 ± 2.44 (%) ดังแสดงในตารางที่ 4.1

4.2 ข้อมูลการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วย

เมื่อพิจารณาชนิดของยาที่ผู้ป่วยได้รับเพื่อลดระดับไขมันในเลือด พบว่า ผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วย มีการใช้ยา simvastatin มากที่สุด (171 คน) คิดเป็นร้อยละ 61 รองลงมา คือ atorvastatin (40 คน) คิดเป็นร้อยละ 14.2 และ rosuvastatin (24 คน) คิดเป็นร้อยละ 8.5 ตามลำดับ ส่วนในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย มีการใช้ยา simvastatin มากที่สุด (28 คน) คิดเป็นร้อยละ 54.9 รองลงมา คือ atorvastatin (9 คน) คิดเป็นร้อยละ 17.6 และ rosuvastatin (7 คน) คิดเป็นร้อยละ 13.7 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

characteristics	All patients (n = 298)	DM (n = 252)	DM with CKD (n = 46)
Demographics			
อายุ (mean \pm SD)	58.38 ± 10.27	57.56 ± 9.65	62.85 ± 12.23
เพศชาย (n)	141	109	32
น้ำหนัก (mean \pm SD)	72.05 ± 17.32	71.37 ± 16.13	75.92 ± 22.84
ส่วนสูง (mean \pm SD)	162.53 ± 12.94	162.06 ± 13.94	164.82 ± 5.90

characteristics	All patients (n = 298)	DM (n = 252)	DM with CKD (n = 46)
ยารักษาโรคเบาหวาน (n)			
ยาเม็ดรับประทาน	176	162	14
ยานี้อินซูลิน	31	13	18
ยาเม็ดรับประทาน และยานี้อินซูลิน	91	77	14
การทำงานของไต			
BUN (mg/dl)	20.96 ± 17.59	16.77 ± 14.48	34.01 ± 20.07
Scr (mg/ml)	1.23 ± 1.14	0.90 ± 0.30	2.48 ± 2.01
ระดับน้ำตาลในเลือด			
FBS (mg/dl)	159.86 ± 78.32	157.89 ± 69.28	170.89 ± 117.33
HbA _{1c} (%)	8.22 ± 3.75	8.08 ± 3.88	9.22 ± 2.44
โรคความดันโลหิตสูง (n)	267	221	46
ยาลดระดับไขมันในเลือด (n)			
Simvastatin	199	171	28
Atorvastatin	49	40	9
Fluvastatin	4	4	0
Rosuvastatin	31	24	7
Lovastatin	0	0	0
Pravastatin	1	0	1
Gemfibrozil	15	13	2
Fenofibrate	12	21	1
Ezetimibe	11	8	3

ตารางที่ 4.2 ขนาดยาต่างๆที่ใช้ต่อวันของยากลุ่ม statins **หมายเหตุ :** * ยาที่มีการสั่งใช้มากที่สุด

ชนิด/ขนาดยา (มก.)	5	10	20	30	40	60	80
Simvastatin (n=199)	4 (2.01)	72 (36.18)	76 (38.19)*	3 (1.51)	40 (20.10)	3(1.51)	1(0.50)
Atorvastatin (n=50)	-	19 (38.78)	19 (38.78)	-	11 (22.44)	-	-
Fluvastatin (n=4)	-	-	-	-	-	-	4 (100)
Rosuvastatin (n=31)	1 (3.23)	13 (41.94)	16 (51.61)	1 (3.23)	-	-	-
Lovastatin (n=0)	-	-	-	-	-	-	-
Pravastatin (n=1)	-	1 (100)					

ตารางที่ 4.3 ขนาดยาต่างๆที่ใช้ต่อวันของยากลุ่มต่างๆ

ชนิด/ขนาดยา (มก.)	5	10	20	145	160	300	600
Gemfibrozil (n=15)	-	-	-	-	-	8 (53.33)	7 (46.67)
Fenofibrate (n=22)	-	-	-	13 (59.09)	6 (27.27)	3 (13.64)	-
Niacin (n=0)	-	-	-	-	-	-	-
Ezetimibe (n=11)	-	11 (100)	-	-	-	-	-

เมื่อพิจารณายาที่ผู้ป่วยได้รับตามขนาดยาที่ได้รับในแต่ละวัน พบว่า simvastatin 20 มิลลิกรัม เป็นขนาดยาที่มีการสั่งใช้มากที่สุด รองลงมาเป็น 10 มิลลิกรัม และ 40 มิลลิกรัม ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 4.2 และ 4.3

ตารางที่ 4.4 ค่าระดับไขมันพื้นฐาน

Lipid profile (mg/dl)	All patients (n=298)	DM (n = 252)	DM with CKD (n = 46)
LDL-C (mean ± SD)	107.39 ± 47.20	108.64 ± 49.09	100.54 ± 34.74
HDL-C (mean ± SD)	52.62 ± 14.43	53.39 ± 14.19	49.09 ± 15.18
Triglyceride (mean ± SD)	150.40 ± 98.34	148.20 ± 101.16	160.48 ± 84.47
Total cholesterol (mean ± SD)	179.48 ± 46.03	180.88 ± 45.71	172.78 ± 47.56

เมื่อพิจารณาค่า lipid profile ของผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วยและผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย พบว่ามีค่า LDL-C (mean ± SD) คือ 108.64 ± 49.09 (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) และ 100.54 ± 34.74 (มิลลิกรัม/เดซิลิตร), HDL-C (mean ± SD) คือ 53.39 ± 14.19 (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) และ 49.09 ± 15.18 (มิลลิกรัม/เดซิลิตร), triglyceride (mean ± SD) คือ 148.20 ± 101.16 (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) และ 160.48 ± 84.47 (มิลลิกรัม/เดซิลิตร), total cholesterol (mean ± SD) คือ 180.88 ± 45.71 (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) และ 172.78 ± 47.56 (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 4.4

ตารางที่ 4.5 ค่าเฉลี่ย lipid profile ที่ลดลงจากการใช้ยา

Lipid profile /Drugs	Simvastatin (n)	Atorvastatin (n)	Fluvastatin (n)	Rosuvastatin (n)	Gemfibrozil (n)	Fenofibrate (n)	Ezetimibe (n)
LDL-C (mean ± SD)	-34.0± 62.8† (74)	-38.4±39.1† (20)	-1.5±0.7 (2)	-18.4±19.7* (11)	-27.5±26.2 (2)	-33.0±21.2 (2)	-33.0 ± 0 (1)
HDL-C (mean ± SD)	+6.7±5.7† (39)	+18.8±48.6 (14)	+7.5±0.71* (2)	+6.3±4.8* (6)	+2.0±0 (1)	+5.5±3.5 (2)	+8.0±5.7 (2)

Lipid profile /Drugs	Simvastatin (n)	Atorvastatin (n)	Fluvastatin (n)	Rosuvastatin (n)	Gemfibrozil (n)	Fenofibrate (n)	Ezetimibe (n)
TG (mean ± SD)	-43.7±53.3† (40)	-60.3±65.7* (16)	-17.0±0 (1)	-40.6±38.8 * (7)	-51.0±0 (1)	-88.0±97.6 (2)	-29.0±42.5 (3)
TC (mean ± SD)	-33.4±29.1† (44)	-41.2±42.6* (12)	- (1)	-21.5±21.2* (10)	-26.0±0 (1)	72.0±0 (1)	-42.0±0 (1)

หมายเหตุ : *p < 0.05 และ † p < 0.001

เมื่อพิจารณาค่าเฉลี่ย lipid profile ของผู้ป่วยที่มีระดับ LDL ลดลงภายหลังได้รับการรักษา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin และ atorvastatin มีค่าเฉลี่ยของ LDL-C ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (p < 0.001) คือ -34.0 ± 62.8 และ -38.4 ± 39.1 ตามลำดับ ส่วนผู้ที่ได้รับยา rosuvastatin มีค่าเฉลี่ยของ LDL-C ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (p < 0.05) คือ -18.4 ± 19.7 นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีระดับ HDL เพิ่มขึ้น พบว่าเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin โดยมีค่าเฉลี่ย HDL-C เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (p < 0.001) คือ $+6.7 \pm 5.7$ ส่วนผู้ที่ได้รับยา fluvastatin และ rosuvastatin มีค่าเฉลี่ย HDL-C เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (p < 0.05) คือ $+7.5 \pm 0.71$ และ $+6.3 \pm 4.8$ ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 4.5

ตารางที่ 4.6 ประสิทธิภาพของยาในการลดระดับ LDL-C

Drugs	Dosage (mg)	จำนวนผู้ช้ยา (คน)	ประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C (ร้อยละ)	ค่า means ของผลต่าง LDL	ค่า means LDL เริ่มต้น
Simvastatin	5	1	21.88	14	64.0
	10	28	21.29	23.1	108.5
	20	31	31.47	42.3	134.4
	30	3	44.10	55.7	126.3
	40	9	23.12	31.9	138.0
	60	1	12.82	15	117.0
	80	1	40.34	71	176.0
Atorvastatin	10	7	31.26	37.6	120.3
	20	8	16.83	18.4	109.3
	40	5	38.76	71.4	184.2
Fluvastatin	80	2	2.05	1.5	73
Rosuvastatin	5	0	0	0	0
	10	3	12.34	10.7	86.7

	20	8	15.71	21.3	135.6
	30	0	0	0	0
Pravastatin	10	0	0	0	0
Gemfibrozil	300	2	29.26	27.5	94.0
	600	0	0	0	0
Fenofibrate	145	2	23.49	33.0	140.5
	160	0	0	0	0
	300	0	0	0	0
Ezetimibe	10	1	24.44	33.00	135.00

เมื่อพิจารณาประสิทธิผลของยาในการลดระดับ LDL-C พบว่ายา simvastatin 30 มิลลิกรัม มีประสิทธิผลมากที่สุด คือ สามารถลด LDL-C ลงได้ร้อยละ 44.10 ดังแสดงในตารางที่ 4.6 ตารางที่ 4.7 ประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C (ร้อยละ) เปรียบเทียบกันระหว่าง equivalent dose ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วยเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเบาหวานไม่มีโรคไตร่วมด้วย

- ตารางที่ 4.7.1 เปรียบเทียบกันระหว่าง Simvastatin 20 มิลลิกรัม และ Atorvastatin 10 มิลลิกรัม

Drugs	กลุ่มผู้ป่วย	Simvastatin 20 มิลลิกรัม	Atorvastatin 10 มิลลิกรัม
ประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C (ร้อยละ)	DM	17.09	7.54
	DM with CKD	15.22	15.08

เมื่อพิจารณาประสิทธิผลของยาในการลดระดับ LDL-C ที่ equivalent dose พบว่ายา Simvastatin 20 มิลลิกรัม และ Atorvastatin 10 มิลลิกรัม สามารถลด LDL-C ได้ใกล้เคียงกันคือ ร้อยละ 15.22 และ 15.08 ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย ส่วนในผู้ป่วยเบาหวาน simvastatin 20 mg สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่า ดังแสดงในตารางที่ 4.7.1

- ตารางที่ 4.7.2 เปรียบเทียบกันระหว่าง Simvastatin 40 มิลลิกรัม และ Atorvastatin 20 มิลลิกรัม

Drugs	กลุ่มผู้ป่วย	Simvastatin 40 มิลลิกรัม	Atorvastatin 20 มิลลิกรัม
ประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C (ร้อยละ)	DM	22.14	20.66
	DM with CKD	-	4.37

เมื่อพิจารณาประสิทธิผลของยาในการลดระดับ LDL-C ที่ equivalent dose พบว่ายา Simvastatin 40 มิลลิกรัม และ Atorvastatin 20 มิลลิกรัม สามารถลด LDL-C ได้ใกล้เคียงกันคือร้อยละ 22.14 และร้อยละ 20.66 ในผู้ป่วยเบาหวาน ดังนั้นหากต้องการลดระดับ LDL-C ลงให้ได้ร้อยละ 20 สามารถเลือกใช้ Simvastatin 40 มิลลิกรัม หรือ Atorvastatin 20 มิลลิกรัม ได้ดังแสดงในตารางที่ 4.7.2

- ตารางที่ 4.7.3 เปรียบเทียบกันระหว่าง Simvastatin 80 มิลลิกรัม, Atorvastatin 40 มิลลิกรัม และ Rosuvastatin 10 มิลลิกรัม

Drugs	กลุ่มผู้ป่วย	Simvastatin 80 มิลลิกรัม	Atorvastatin 40 มิลลิกรัม	Rosuvastatin 10 มิลลิกรัม
ประสิทธิภาพในการลด ระดับ LDL-C(ร้อยละ)	DM	40.34	36.61	12.31
	DM with CKD	-	34.74	-

เมื่อพิจารณาประสิทธิผลของยาในการลดระดับ LDL-C ที่ equivalent dose พบว่ายา Simvastatin 80 มิลลิกรัม และ Atorvastatin 40 มิลลิกรัม สามารถลด LDL-C ได้ใกล้เคียงกันคือ ร้อยละ 40.34 และ 36.61 ส่วน Rosuvastatin 10 มิลลิกรัม สามารถลด LDL ได้ร้อยละ 12.31 ดังแสดงในตารางที่ 4.7.3 ตารางที่ 4.8 เปรียบเทียบค่า LDL ที่ลดลง ระหว่างผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย กับผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไต

Lipid profile (mg/dl)	DM (n)	DM with CKD (n)
LDL-C (mean ± SD)	-35.5 ± 59.2 † (91)	-19.3 ± 18.5 † (21)
HDL-C (mean ± SD)	+10.0 ± 26.5* (48)	+6.9 ± 5.6 † (18)
TG (mean ± SD)	-44.4 ± 50.2 † (52)	-56.7 ± 67.0* (18)
TC (mean ± SD)	-36.0 ± 32.3 † (50)	-27.2 ± 25.9 † (19)

หมายเหตุ : * p < 0.05 และ † p < 0.001

เมื่อพิจารณาค่า lipid profile ภายหลังจากได้รับยาเป็นระยะเวลาหนึ่งของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย กับผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วย พบว่าค่า LDL-C ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.001) และพบว่าค่า HDL-C ของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วยกับผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วย เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.001 และ p < 0.05 ตามลำดับ) ดังแสดงในตารางที่ 4.8

ตารางที่ 4.9 ประเมินผู้ป่วยที่มีค่า LDL เข้าเกณฑ์เป้าหมาย

Lipid profile (mg/dl)	All patients (n=262)	DM (n=221)	DM with CKD (n=41)
LDL-C < 100 (n)	123	99	24
LDL-C (mean ± SD)	78.37 ± 13.2	78.43 ± 13.4	78.08 ± 12.7

เมื่อประเมินผู้ป่วยที่มีค่า LDL เข้าเกณฑ์เป้าหมายภายหลังการรักษา พบว่ามีผู้ป่วยที่เข้าเป้าหมายการรักษา จำนวน 123 คน (ร้อยละ 46.94 ของผู้ป่วยทั้งหมด) ซึ่งเป็นผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย 24 คน คิดเป็นร้อยละ 58.5 ของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วยทั้งหมด และเป็นผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วย 99 คน คิดเป็นร้อยละ 44.7 ของผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วยทั้งหมด โดยผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วยและผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วยมีค่าเฉลี่ย LDL-C ภายหลังได้รับการรักษา คือ 78.43 ± 13.4 และ 78.08 ± 12.7 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 4.9 ตารางที่ 4.10 จำนวนผู้ป่วยที่มีค่า LDL เข้าเกณฑ์เป้าหมาย (LDL-C < 100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) ของ NCEP ATP III จำแนกตามชนิดของยาและขนาดยาที่ได้รับในแต่ละวัน

Drugs	Dosage (mg)	All patients (n= 123) (ร้อยละ)	DM (n=99) (ร้อยละ)	DM with CKD (n=24) (ร้อยละ)
Simvastatin	5	2 (2.4)	2 (2.9)	0
	10	36 (42.4)	30 (44.1)	6 (35.3)
	20	31 (36.5)	25 (36.8)	6 (35.3)
	30	3 (3.5)	2 (2.9)	1 (5.9)
	40	12 (14.1)	8 (11.8)	4 (23.5)
	60	1 (1.2)	1 (1.5)	0
	80	0	0	0
รวมทั้งสิ้น		85	68	17
Atorvastatin	10	6 (31.6)	5 (31.3)	1 (33.3)
	20	8 (42.1)	7 (43.8)	1 (33.3)
	40	5 (26.3)	4 (25.0)	1 (33.3)
รวมทั้งสิ้น		19	16	3
Fluvastatin	80	2 (100)	2(100)	0
รวมทั้งสิ้น		2	2	0
Rosuvastatin	5	1 (6.7)	1 (9.1)	0
	10	7 (46.7)	6 (54.5)	1 (25)
	20	7 (46.7)	4 (36.4)	3 (75)
	30	0	0	0
รวมทั้งสิ้น		15	11	4
Pravastatin	10	0	0	0
รวมทั้งสิ้น		0	0	0

Drugs	Dosage (mg)	All patients (n= 123)	DM (n=99) (80.49%)	DM with CKD (n=24) (19.51%)
Gemfibrozil	300	2 (100)	2 (100)	0
	600	0	0	0
รวมทั้งสิ้น		2	2	0
Fenofibrate	145	0	0	0
	160	0	0	0
	300	0	0	0
รวมทั้งสิ้น		0	0	0
Ezetimibe	10	0	0	0
รวมทั้งสิ้น		0	0	0

เมื่อพิจารณาจากจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า LDL เข้าเกณฑ์เป้าหมาย พบว่า ยาที่ถูกสั่งใช้แล้วมีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์เป้าหมายมากที่สุด คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin 10 มิลลิกรัม (36 คน คิดเป็นร้อยละ 42.4 ของผู้ป่วยทั้งหมด) โดยในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วย พบว่าผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์เป้าหมายมีการใช้ยา Simvastatin 10 มิลลิกรัม มากที่สุด คือ จำนวน 30 คน (คิดเป็นร้อยละ 44.1) รองลงมาคือ Simvastatin 20 มิลลิกรัม คือ 25 คน (คิดเป็นร้อยละ 36.8) ส่วนในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย พบว่าผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์เป้าหมายจำนวนมากที่สุดมีการใช้ยา Simvastatin 10 มิลลิกรัม และ 20 มิลลิกรัม มีจำนวน 6 คน เท่ากัน ดังแสดงในตารางที่ 4.10

ตารางที่ 4.11 ยาที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีค่า LDL เข้าเกณฑ์เป้าหมาย (LDL-C < 100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร)

Lipid profile / Drugs	Simvastatin (n=85)	Atorvastatin (n=19)	Fluvastatin (n=2)	Rosuvastatin (n=15)	Gemfibrozil (n=2)	Fenofibrate (n=0)	Ezetimibe (n=0)
LDL-C (mean ± SD)	78.6 ±12.8	77.8± 14.8	71.5 ±20.5	80.5±13.5	66.5 ±12.0	0	0

4.3 ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด

ตารางที่ 4.12 จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวนคน (ร้อยละ)	ผู้ป่วยเบาหวาน (คน)	ผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรค ไตร่วมด้วย (คน)
ALT สูงกว่า upper limit แต่ไม่เกิน 3 เท่าของ upper limit (41 ยูนิต/ลิตร)	27 (10.31)	24	3
ALT สูงเกิน 3 เท่าของ upper limit (41 ยูนิต/ลิตร)	1 (0.38)	1	0
AST สูงกว่า upper limit แต่ไม่เกิน 3 เท่าของ upper limit (40 ยูนิต/ลิตร)	10 (3.82)	10	0
AST สูงเกิน 3 เท่าของ upper limit (40 ยูนิต/ลิตร)	0	0	0
ผู้ป่วยที่มีค่า CK สูงกว่า upper limit แต่ไม่เกิน 10 เท่าของ upper limit (190 ยูนิต/ลิตร)	3 (1.15)	2	1

เมื่อพิจารณาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด โดยดูจากค่าทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) และ creatine kinase (CK) พบว่า มีผู้ป่วยที่มีค่า ALT สูงกว่า upper limit แต่ไม่เกิน 3 เท่าของ upper limit (41 ยูนิต/ลิตร) จำนวน 27 คน คิดเป็นร้อยละ 10.31 ของผู้ป่วยทั้งหมด มี ALT สูงเกิน 3 เท่าของ upper limit (41 ยูนิต/ลิตร) จำนวน 1 คิดเป็นร้อยละ 0.38 ของผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วยที่มี AST สูงกว่า upper limit แต่ไม่เกิน 3 เท่าของ upper limit (40 ยูนิต/ลิตร) จำนวน 10 คน คิดเป็นร้อยละ 3.82 ของผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วยที่มีค่า CK สูงกว่า upper limit แต่ไม่เกิน 10 เท่าของ upper limit (190 ยูนิต/ลิตร) จำนวน 3 คน คิดเป็นร้อยละ 1.15 ของผู้ป่วยทั้งหมด ดังแสดงในตาราง 4.11 ซึ่งมีผู้ป่วยที่มีระดับ ALT และ AST สูงกว่า upper limit แต่ไม่เกิน 3 เท่าของ upper limit จำนวน 8 คน คิดเป็นร้อยละ 3.05 ของผู้ป่วยทั้งหมด และมีผู้ป่วยที่มีระดับ ALT และ CK ที่สูงเกิน upper limit จำนวน 1 คน คิดเป็นร้อยละ 0.38 ของผู้ป่วยทั้งหมด

ผู้ป่วยที่มีค่า ALT สูงกว่า upper limit แต่ไม่เกิน 3 เท่าของ upper limit (41 ยูนิต/ลิตร) จำนวน 27 คน ส่วนใหญ่ใช้ยา simvastatin 10 มิลลิกรัม (5 คน) และ 20 มิลลิกรัม (5 คน) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี ALT สูงเกิน 3 เท่าของ upper limit (41 ยูนิต/ลิตร) จำนวน 1 คน เป็นผู้ที่ใช้ยา rosuvastatin นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มี AST สูงกว่า upper limit แต่ไม่เกิน 3 เท่าของ upper limit (40 ยูนิต/ลิตร) จำนวน 10 คน ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มีทั้งที่ใช้ยากลุ่ม statins, fibrate และ ezetimibe

บทที่ 5

อภิปรายผลและสรุปผลการวิจัย

5.1 อภิปรายผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากการวิเคราะห์ผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมด 298 คน พบว่า เป็นเพศหญิงและชายจำนวนใกล้เคียงกัน ซึ่งความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจสามารถเกิดได้ในผู้ที่มีภาวะไขมันผิดปกติทั้งที่มีระดับ LDL-C, triglyceride สูงและมี HDL-C ต่ำ ซึ่งสามารถพบการเกิดภาวะนี้ได้ทั้งในเพศหญิงและเพศชายทำให้สามารถนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษาไปใช้ในกลุ่มประชากรทั้ง 2 กลุ่ม ได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยมีช่วงอายุโดยเฉลี่ยประมาณ 58 ปี ซึ่งเป็นกลุ่มอายุที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจเช่นเดียวกัน

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อดูการใช้น้ำตาลระดับไขมันในเลือดโดยเฉพาะในผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะไตร่วมด้วย พบว่าผู้ที่ทำการศึกษากลายเป็นผู้ป่วยโรคไตเพียง 46 คน ซึ่งเป็นจำนวนน้อยเมื่อเทียบกับประชากรในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มนี้มีค่า serum creatinine (Scr = 2.48 ± 2.01 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) ที่ไม่แตกต่างกันมากซึ่งแสดงถึงประสิทธิภาพการทำงานของไตที่ใกล้เคียงกัน ดังนั้น การจัดการระดับไขมันในเลือดออกจากร่างกายผ่านทางไตในผู้ป่วยโรคไตจึงไม่แตกต่างกันมาก

ส่วนในผู้ป่วยเบาหวานจำนวน 252 คน เมื่อพิจารณาค่าระดับน้ำตาลในเลือด พบว่า มีค่า Fasting blood sugar แตกกันมากในกลุ่มประชากร (157.89 ± 69.28 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) รวมทั้งค่า HbA_{1c} ยังแตกต่างกันมากเช่นกัน (ร้อยละ 8.08 ± 3.88) ดังนั้นประชากรอาจมีความแตกต่างกันในการดำเนินไปของโรคเบาหวานจากการที่มีการควบคุมโรคได้ต่างกัน ส่งผลต่อความรุนแรงของภาวะไขมันผิดปกติอาจแตกต่างกัน ทำให้ประสิทธิผลของยาลดระดับไขมันในเลือดอาจส่งผลต่อระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยได้ไม่เท่ากัน

เมื่อพิจารณาค่า baseline lipid profile ณ วันที่วัดครั้งแรก ของผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วย และผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย พบว่ามีค่าเฉลี่ยของ LDL-C ทั้งสองกลุ่มอยู่ในเกณฑ์ใกล้เคียงเป้าหมายและเข้าเป้าหมายตามลำดับ (LDL-C < 100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) แต่ทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างของค่า LDL-C ภายในกลุ่มมาก คือ 108.64 ± 49.09 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ 100.54 ± 34.74 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ แสดงว่าเมื่อพิจารณาจากค่า LDL-C มีทั้งผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์และไม่เข้าเกณฑ์การรักษาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ดังนั้นเมื่อวิเคราะห์ค่า lipid profile ครั้งที่สองเพื่อดูประสิทธิผลยาในผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C เข้าเกณฑ์เป้าหมายการรักษาอยู่แล้วอาจจะทำให้การวิเคราะห์ประสิทธิผลยาแตกต่างจากกลุ่มที่มีระดับ LDL-C ไม่เข้าเกณฑ์เป้าหมายการรักษา

ข้อมูลการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วย

เมื่อพิจารณาชนิดของยาที่ผู้ป่วยได้รับเพื่อลดระดับไขมันในเลือด พบว่าทั้งในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วยและมีโรคไตร่วมด้วย มีการใช้ยา simvastatin มากที่สุด (199 คน) คิดเป็นร้อยละ 67 รองลงมา คือ atorvastatin (49 คน) คิดเป็นร้อยละ 16 และ rosuvastatin (31 คน) คิดเป็นร้อยละ 10 ตามลำดับ อาจเนื่องมาจากยากลุ่ม statins มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ส่งผลให้สามารถลดระดับ LDL-C ได้สูง (ร้อยละ 18-55)^[5] ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเป็นโรคไขมันผิดปกติชนิด LDL-C สูง นอกจากนี้สามารถเพิ่ม HDL-C ได้

พบว่าการใช้ยา simvastatin มากที่สุดอาจเพราะยานี้มีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ในเลือดอยู่ระดับปานกลางเทียบกับในกลุ่ม statins^[18] ด้วยกัน มีราคาถูกและอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงเหมาะกับการเริ่มต้นรักษา รวมทั้งผลข้างเคียงพบน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่มอื่น ส่วน atorvastatin และ rosuvastatin มีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ในเลือดอยู่ระดับที่สูงกว่า simvastatin และเป็นยาที่มีราคาแพง ตามแนวทางการรักษาโรคไขมันผิดปกติ^[5] ได้แนะนำว่า ควรเริ่มต้นการรักษาด้วยยากลุ่ม statins ก่อนแล้วจึงค่อยปรับเพิ่มขนาดยาหรือใช้ร่วมกับยากลุ่มอื่น แล้วจึงพิจารณาในยากลุ่ม statins ที่มีประสิทธิภาพสูงในกรณีที่ใช้ยาเดิมไม่ได้ผลตามเป้าหมายการรักษา

ประสิทธิภาพของยาลดระดับไขมันในเลือด

เมื่อพิจารณาค่าเฉลี่ย lipid profile ของผู้ป่วยที่มีระดับ LDL ลดลง ณ ครั้งที่สองของการเก็บข้อมูล พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin และ atorvastatin มีค่าเฉลี่ยของ LDL-C ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) คือ -34.0 ± 62.8 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ -38.4 ± 39.1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ และ rosuvastatin มีค่าเฉลี่ยของ LDL-C ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) คือ -18.4 ± 19.7 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เมื่อวิเคราะห์ค่า LDL-C ที่ลดลง อาจเห็นได้ว่าผู้ใช้ simvastatin และ atorvastatin มีค่าเฉลี่ย LDL-C ลดลงมากกว่า rosuvastatin ทั้งที่ตามแนวทางการรักษาโรคไขมันผิดปกติกล่าวว่า ยา rosuvastatin มีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C สูงที่สุด แต่เมื่อพิจารณากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ simvastatin และ atorvastatin มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่า LDL-C สูงกว่า แสดงว่าประสิทธิภาพของยาในการลดระดับ LDL-C มีความแตกต่างกันมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา rosuvastatin นอกจากนี้เมื่อพิจารณาประสิทธิภาพในการเพิ่มระดับ HDL-C ของกลุ่มยา statins โดยในการศึกษานี้ พบว่า simvastatin, fluvastatin และ rosuvastatin เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$), ($p < 0.05$) และ ($p < 0.05$) ตามลำดับ

จากการศึกษาประสิทธิภาพของยาในการลดระดับ LDL-C พบว่ายา simvastatin 30 มิลลิกรัม มีประสิทธิภาพมากที่สุด คือ สามารถลด LDL-C ลงได้ร้อยละ 44.10 รองลงมาคือ atorvastatin 40 มิลลิกรัม สามารถลด LDL-C ลงได้ร้อยละ 38.76 ที่ไม่เป็นไปตามทฤษฎีเนื่องจากการศึกษาแบบย้อนหลังทำให้มีปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อการลดระดับ LDL-C ของยา ดังนั้นจึงพิจารณาที่ equivalent dose^[29] ยา simvastatin 20 มิลลิกรัม และ atorvastatin 10 มิลลิกรัม พบว่ายาทั้งสองมีประสิทธิภาพลดระดับ LDL-C ได้ใกล้เคียงกัน คือ สามารถลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 15.22 และ 15.08 ตามลำดับ ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย เมื่อ

เปรียบเทียบราคา^[30] พบว่า simvastatin 20 มิลลิกรัม มีราคาถูกกว่าคือ 1.13 บาท/เม็ด ส่วน atorvastatin 10 มิลลิกรัม มีราคา 44.50 บาท/เม็ด ดังนั้นอาจเป็นแนวทางในการเลือกใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด

ประสิทธิผลของยาลดระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย กับผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วย

เมื่อพิจารณาค่า lipid profile ภายหลังจากการรักษาของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย กับผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วย พบว่าค่า LDL-C ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แสดงว่ากลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ อาจจะไม่มีการขจัดยาออกจากร่างกาย ซึ่งยาส่วนใหญ่ขับออกทางไตเล็กน้อยเพียงร้อยละ 2-28^[19] และไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไต ยกเว้น rosuvastatin ในผู้ป่วยที่มี CrCl < 30 มิลลิลิตร/นาที^[31] ทำให้ประสิทธิผลของยาในการลดระดับ LDL-C ไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อใช้ในผู้ป่วยโรคไต

เมื่อประเมินผู้ป่วยที่มีค่า LDL เข้าเกณฑ์เป้าหมายภายหลังจากการรักษา พบว่ามีผู้ป่วยที่เข้าเป้าหมายการรักษา จำนวน 123 คน (ร้อยละ 46.94 ของผู้ป่วยทั้งหมด) ซึ่งเป็นผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วย 99 คน (ร้อยละ 44.7) ของผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วยทั้งหมด และผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย 24 คน (ร้อยละ 58.5) ของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วยทั้งหมด แสดงว่าผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วยมีจำนวนคนเข้าเป้าหมายการรักษามากกว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย แม้ว่าค่า baseline lipid profile ของผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วยจะมีค่าสูงกว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย และเมื่อพิจารณาหลังจากได้รับยาไประยะเวลาหนึ่ง พบว่า ค่าเฉลี่ย LDL-C ในทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกัน ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่า ยาลดระดับไขมันในเลือดมีประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วยดีกว่าในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย

แม้ว่ายาที่มีประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C มากที่สุด คือ simvastatin 30 มิลลิกรัม แต่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์เป้าหมายมากที่สุดเป็นผู้ป่วยที่ใช้ยา simvastatin 10 มิลลิกรัม อาจเป็นเพราะกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ simvastatin 30 มิลลิกรัม มีจำนวนน้อยและมีค่า baseline LDL-C เฉลี่ยสูงอยู่แล้ว และอาจเป็นเพราะผู้ป่วยที่ใช้ยา simvastatin 10 มิลลิกรัม เป็นกลุ่มที่มี baseline LDL-C เฉลี่ยต่ำใกล้เคียงกับเกณฑ์เป้าหมายทำให้แม้ใช้ขนาดต่ำ (simvastatin 10 มิลลิกรัม) ก็สามารถลดระดับ LDL จนให้อยู่ในเป้าหมายการรักษาได้

ทั้งในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วยและผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย พบว่าผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์เป้าหมายทั้งสองกลุ่ม ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีการใช้ยา simvastatin 10 มิลลิกรัม คิดเป็นร้อยละ 44.1 ของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตที่ใช้ simvastatin และเข้าเป้าหมายการรักษา และ จำนวน 6 คน คิดเป็นร้อยละ 35.3 ของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตที่ใช้ simvastatin และเข้าเป้าหมายการรักษาตามลำดับ แสดงให้เห็นว่า simvastatin 10 มิลลิกรัม มีประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C ได้ประมาณ ร้อยละ 21.29 ของประชากรทั้งหมดในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร่วมด้วยและผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย

ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด

เมื่อพิจารณาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด โดยดูจากค่าทางห้องปฏิบัติการพบว่า มีผู้ป่วยที่มีค่า ALT สูงกว่า upper limit แต่ไม่เกิน 3 เท่าของ upper limit (41 ยูนิต/ลิตร) จำนวน 27 คน ส่วนใหญ่ใช้ยา simvastatin 10 มิลลิกรัม (5 คน) และ 20 มิลลิกรัม (5 คน) อาจเป็นเพราะเป็นผู้ที่มีระดับ ALT สูงตั้งแต่แรกและยาสองขนาดนี้มีการใช้เป็นจำนวนมาก ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี ALT สูงเกิน 3 เท่าของ upper limit (41 ยูนิต/ลิตร) จำนวน 1 คน เป็นผู้ที่ใช้ยา rosuvastatin ซึ่งพบว่าเป็นผู้ป่วยที่มีระดับ ALT สูงตั้งแต่แรก ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีระดับ ALT สูงควรติดตามระดับเอนไซม์นี้อย่างใกล้ชิด

ผู้ป่วยที่มี AST สูงกว่า upper limit แต่ไม่เกิน 3 เท่าของ upper limit (40 ยูนิต/ลิตร) จำนวน 10 คน ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มีทั้งที่ใช้ยาในกลุ่ม statins, fibrate และ ezetimibe อาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยมีค่า AST สูงตั้งแต่แรกหรือผู้ป่วยอาจได้รับยาเหล่านี้เป็นระยะเวลาหนึ่งแล้ว หรือผู้ป่วยอาจได้รับยาอื่นที่ทำให้เกิดอันตรกิริยา เช่น ยาในกลุ่ม statin ที่ผ่านการเมตาบอลิซึมทาง CYP3A4 เป็นส่วนใหญ่ ส่งผลให้เพิ่มพิษต่อดับได้

5.2 สรุปผลการวิจัย

จากการประเมินประสิทธิผลของยาลดระดับไขมันในเลือดที่ใช้ในผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วยจำนวน 262 คน ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ในทั้งสองกลุ่มมีการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด คือ simvastatin ซึ่งมีประสิทธิผลในการลดระดับไขมันในเลือดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจากการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด มีผู้ป่วยที่มีค่า ALT สูงกว่า upper limit แต่ไม่เกิน 3 เท่าของ upper limit ซึ่งสามารถพบได้ในผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม statins และนอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม statins, fibrates และ ezetimibe มีค่า AST สูงกว่า upper limit แต่ไม่เกิน 3 เท่าของ upper limit

5.3 ข้อจำกัดการวิจัย

1. เนื่องจากการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่บันทึกลงในคอมพิวเตอร์ อาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนจากขาดการบันทึกข้อมูลบางส่วนลงในคอมพิวเตอร์ เช่น ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ประวัติยาที่ผู้ป่วยได้รับ จึงทำให้การวิเคราะห์ข้อมูลผิดพลาดได้
2. เนื่องจากการเก็บข้อมูลย้อนหลัง จึงไม่สามารถจำกัดปัจจัยกวนที่อาจมีผลต่อการรักษาได้ เช่น ระดับ baseline LDL-C , ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มใช้ยา และพฤติกรรมกรรมการดำเนินชีวิตของผู้ป่วยได้ เช่น การรับประทานอาหาร การออกกำลังกาย
3. เมื่อพิจารณาว่าผู้ป่วยที่ได้รับ ซึ่งพบว่าคนส่วนใหญ่ได้รับ simvastatin, atorvastatin และ rosuvastatin แต่เนื่องจากจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษามีจำนวนน้อย ทำให้จำนวนผู้ใช้ยารุ่นอื่นมีจำนวนน้อย จึงไม่สามารถวิเคราะห์ประสิทธิผลยารุ่นอื่นได้ครบถ้วน

4. เนื่องจากข้อจำกัดในการสั่งจ่ายของแพทย์ที่ถูกจำกัดโดยบัญชียาหลักแห่งชาติ ทำให้ผู้ป่วยบางรายต้องจ่ายยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ เช่น simvastatin ซึ่งผู้ป่วยอาจมีความจำเป็นต้องจ่ายยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ

เอกสารอ้างอิง

1. Aekplakorn W, stolck RP, Bruce N, et al. The Prevalence and Management of Diabetes in Thai Adults. *Diabetes Care*. 2003; 26:2758-63.
2. อภิชาติ วิษณณรัตน์. (2546). ตำราโรคเบาหวาน สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย. กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์.
3. Vijayaraghavan K. Treatment of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. *Lipids in Health and Disease*. 2010; 9:1-12.
4. Tarnow L, Rossing P, Nielsen FS, Fagerudd JA, Poirier O, Parving HK. Cardiovascular Morbidity and Early Mortality Cluster in Parents of Type 1 Diabetic Patients With Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*. 2000; 23:30-33.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III); *JAMA* 2001; 285:2486-97.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2012; 35: S64-S71.
7. Goldberg J. Diabetic Dyslipidemia: Causes and Consequences. *Clinical review* 124. 2001; 86:965-971.
8. Thongchai Pratipanawatr, Petch Rawdaree, Thanya Chetthakul, et al. Thailand Diabetes Registry Project: Current Status of Dyslipidemia in Thai Diabetic Patients. *J Med Assoc Thai*. 2006; 89: S60-S65
9. Gross JL, Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care* 2005;28:176–188.
10. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1983;32 Suppl 2:64-78.
11. Jisieike-Onuigbo NN, Unuigbe EI, Kalu OA, Oguejiofor, Onuigbo PC. Prevalence of dyslipidemia among adult diabetic patient with overt diabetic nephropathy in Anambra state South-East Nigeria : Dyslipidemia in diabetic patient with proteinuria. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2011; 14:2:171-5

12. Abdul Rahman AN, Olufuncho F. Hyperlipidemia among Saudi diabetic patient-pattern and clinical characteristics. *Ann Saudi Med* 1995; 15:240-38.
13. Rutledge JC, Ng KF, Aung HH, Wilson DW. Role of triglyceride-rich lipoprotein in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6:361–70.
14. Prakash J. Dyslipidemia in diabetic kidney disease. *Clinical Queries: Nephrology.* 2012; 115–118.
15. Bonner F, Cooper ME. Potential influence of lipids in diabetic nephropathy: insights from experimental data and clinical studies. *Diabetes Metab.* 2000; 26:254–64.
16. Eto M, Saito M, Okada M, et al. Apolipoprotein E genetic polymorphism, remnant lipoproteins, and nephropathy in type 2 diabetic patients. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40:243–51.
17. Bonner F, Cooper ME. Potential influence of lipids in diabetic nephropathy: insights from experimental data and clinical studies. *Diabetes Metab.* 2000; 26:254–64.
18. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004; 110:227–239.
19. Brunton LL, Blumenthal DK, Murri N, Dandan RH, Knollmann BC. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics: Drug Therapy for Hypercholesterolemia and Dyslipidemia. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
20. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology: Agents Used in Dyslipidemia. 12th ed. New York: McGraw-Hill/Lange, 2012.
21. Adsule SM , Baig MS, Gade PR, Khandelwal PN. A comparative evaluation of safety and efficacy of rosuvastatin, simvastatin, and atorvastatin in patients of type 2 diabetes mellitus with dyslipidemia. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2009; 29:2:74–79.
22. Hsuan CF, Lee TL, Chang HL, Tseng WK and Wu CC. A Retrospective Study of Statin Use and Its Effectiveness in Taiwanese. *Acta Cardiol Sin.* 2009; 25:18-25.
23. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther.* 2010; 35:2:139-51.

24. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M and Barter PJ. Meta-analysis of Comparative Efficacy of Increasing Dose of Atorvastatin Versus Rosuvastatin Versus Simvastatin on Lowering Levels of Atherogenic Lipids. *Am J Cardiol.* 2010; 105:69 –76.
25. Wanner C, Krane V, März W, et al. German Diabetes and Dialysis Study Investigators. N Engl J Med. 2005; 21:353(3):238-48.
26. Alberton M, Wu P, Druyts E, Briel M and Mills EJ. Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: an indirect comparison meta-analysis. *QJM.* 2012; 105:2:145-57.
27. Suh HS, Hay JW, Johnson KA and Jason N. Comparative effectiveness of statin plus fibrate combination therapy and statin monotherapy in patients with type 2 diabetes: use of propensity-score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2012; 21:470–484.
28. American Diabetes Association: Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 27:S68-S71,2004
29. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA.* 2004;292:2585-90.
30. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา (National Drug Committee). ปัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2551. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์การศาสนา; 2551.
31. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41:S1–S92.

ภาคผนวก

Framingham point score ประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในอีก 10 ปีข้างหน้า

Men			Women		
Estimate of 10-Year Risk for Men			Estimate of 10-Year Risk for Women		
(Framingham Point Scores)			(Framingham Point Scores)		
Age	Points		Age	Points	
20-34	-9		20-34	-7	
35-39	-4		35-39	-3	
40-44	0		40-44	0	
45-49	3		45-49	3	
50-54	6		50-54	6	
55-59	8		55-59	8	
60-64	10		60-64	10	
65-69	11		65-69	12	
70-74	12		70-74	14	
75-79	13		75-79	16	
Total Cholesterol			Total Cholesterol		
	Points				
	Age 20-39	Age 40-49	Age 50-59	Age 60-69	Age 70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1
HDL (mg/dL)			HDL (mg/dL)		
	Points			Points	
≥60	-1		≥60	-1	
50-59	0		50-59	0	
40-49	1		40-49	1	
<40	2		<40	2	
Systolic BP (mmHg)			Systolic BP (mmHg)		
	If Untreated	If Treated		If Untreated	If Treated
<120	0	0	<120	0	0
120-129	0	1	120-129	1	3
130-139	1	2	130-139	2	4
140-159	1	2	140-159	3	5
≥160	2	3	≥160	4	6
Point Total			Point Total		
	10-Year Risk %			10-Year Risk %	
<0	< 1		< 9	< 1	
0	1		9	1	
1	1		10	1	
2	1		11	1	
3	1		12	1	
4	1		13	2	
5	2		14	2	
6	2		15	3	
7	3		16	4	
8	4		17	5	
9	5		18	6	
10	6		19	8	
11	8		20	11	
12	10		21	14	
13	12		22	17	
14	16		23	22	
15	20		24	27	
16	25		≥25	≥ 30	
≥17	≥ 30				

10-Year risk _____ %

10-Year risk _____ %

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล

วันที่เริ่มเก็บข้อมูล

ข้อมูลทั่วไป

HN ชื่อ-นามสกุล

เพศ วันเดือนปีเกิด

น้ำหนัก กิโลกรัม ส่วนสูง เซนติเมตร

BMI kg/m^2

Positive Risk factor

- ชาย อายุ ≥ 45 ปี
- หญิง อายุ ≥ 55 ปี
- เบาหวาน
- ประวัติครอบครัวเป็น CHD
- สูบบุหรี่
- HDL < 40 mg /dl
- มีค่าความดันโลหิต $\geq 140/90$ mmHg หรือ ได้รับยาลดความดันโลหิต
- ชาย อายุ ≥ 45 ปี

Negative Risk factor

- HDL > 60 mg /dl

ประวัติแพ้ยา

รายการยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับ

กลุ่มยา	ชื่อยา	ขนาดยา (mg)	วิธีใช้ยา		ขนาดยา (mg /day)	หมายเหตุ
			จำนวน (เม็ด)	จำนวนครั้งต่อวัน		
Statin						
Fibrate						

รายการยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับ

ชื่อยา	ขนาดยา (mg)	วิธีใช้ยา		ขนาดยา (mg /day)	หมายเหตุ
		จำนวน (เม็ด)	จำนวนครั้งต่อวัน		

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ข้อมูลผู้ป่วย
SBP (mmHg)	
DBP (mmHg)	
TG (mg/dl)	
TC (mg/dl)	
HDL (mg/dl)	
LDL (mg/dl)	
Creatine kinase (IU/l)	
AST (IU/l)	
ALT (IU/l)	
AP (IU/l)	
GFR (ml/min)	
Creatinine Clearance (ml/min)	
FBS (mg/dl)	
HbA1C (%)	