

ประสิทธิศัภัยและความปลอดภัยในระยะสั้นของการใช้ยาไอเซทิไมบรุ่มกับยาลดระดับไขมันในเลือดที่
ผู้ป่วยได้รับอยู่ในปัจจุบัน ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยากุ่มยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2558

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY OF ADDING EZETIMIBE TO
CURRENTLY USED LIPID-LOWERING DRUGS IN
HIV-INFECTED PATIENTS RECEIVING PROTEASE INHIBITORS

Mr. Krisda Boonthos



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

Department of Pharmacy Practice

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2015

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะสั้นของการใช้ยาไอเซทิไมบ์ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในปัจจุบัน ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสเอเอ็นไอเอ็มโพรตีเอส

โดย

นายกฤษฎา บุญทศ

สาขาวิชา

เภสัชกรรมคลินิก

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกษัชกร ดร.ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

นายแพทย์วีรวัฒน์ มโนสุทธิ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกษัชกรหญิง ดร.รุ่งเพชร สกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกษัชกรหญิง ดร.สุธาทิพย์ พิชญ์ไพฑูรย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกษัชกร ดร.ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(นายแพทย์วีรวัฒน์ มโนสุทธิ)

..... กรรมการ

(อาจารย์ เกษัชกรหญิง ดร.ณัฐดา อารีเปี่ยม)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(อาจารย์ นายแพทย์พีระวงษ์ วีรารักษ์)

ภาษา บุญทศ : ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะสั้นของการใช้ยาอีเซทิมีบ์ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในปัจจุบัน ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส (SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY OF ADDING EZETIMIBE TO CURRENTLY USED LIPID-LOWERING DRUGS IN HIV-INFECTED PATIENTS RECEIVING PROTEASE INHIBITORS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. ภก. ดร. ชาญกิจ พุฒิเลพงษ์, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: นพ.วีรวัฒน์ มโนสุทธิ, 131 หน้า.

วัตถุประสงค์: เปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันชนิด LDL-C และ เปรียบเทียบความปลอดภัย ก่อนและหลังการ ใช้นยา ezetimibe ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในปัจจุบัน ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์ โปรตีเอส

วิธีดำเนินการวิจัย: การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง แบบติดตามไปข้างหน้า โดยมีรูปแบบการวิจัยเป็นการวิจัย แบบกลุ่มเดียวทดสอบก่อน-หลัง ทำการวิจัยในผู้ป่วย 32 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยา ezetimibe ในขนาด 10 มิลลิกรัม ให้รับประทาน วันละ 1 ครั้ง โดยใช้ควบคู่ไปกับยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในปัจจุบัน เป็นระยะเวลา 18 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้หยุดยาและมาติดตามผลการรักษาในครั้งสุดท้ายอีก 4 สัปดาห์ รวมเป็นระยะเวลา 22 สัปดาห์ เเจาะวัดระดับ ไขมัน LDL-C, total cholesterol (TC), HDL-C, triglycerides (TG), ค่าสัดส่วน TC/HDL-C และค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C ในสัปดาห์ที่ 0, 6, 12, 18 และ 22 ทั้งนี้ได้มีการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ และประเมินอาการไม่พึงประสงค์ไป ควบคู่กัน

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยจนสิ้นสุดการศึกษา ทั้งหมด 32 ราย เป็นเพศหญิง 19 ราย (ร้อยละ 59.4), อายุ เฉลี่ย 48 ปี, ระดับ CD4 เฉลี่ย 666 เซลล์/ลบ.มม., ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 93.8) มีปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือด น้อย กว่า 20 ก๊อปปี/มล. พบ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้นยา lopinavir/ritonavir (LPV/r) 30 ราย (ร้อยละ 93.8) และใช้นยากลุ่ม statins เพียงชนิดเดียว 18 ราย (ร้อยละ 56.3) ระดับไขมันโดยเฉลี่ยก่อนการใช้นยา ezetimibe มีระดับ LDL-C, TC, TG, HDL-C, ค่า สัดส่วน TC/HDL-C และค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C เท่ากับ 165.4 ± 26.8 มก./ดล., 238.2 ± 34.6 มก./ดล., 273.3 ± 106.0 มก./ดล., 57.3 ± 13.5 มก./ดล., 4.4 ± 1.3 และ 3.1 ± 1.0 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 18 กับ สัปดาห์ที่ 0 พบ ระดับไขมันเป็นร้อยละโดยเฉลี่ยของผู้ป่วยมีแนวโน้มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระดับ LDL-C, TC, TG, ค่าสัดส่วน TC/HDL-C และค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C เท่ากับ -23.3% ($P < 0.001$), -15.0% ($P < 0.001$), -22.1% ($P < 0.001$), -16.2% ($P = 0.002$) และ -24.4% ($P < 0.001$) ตามลำดับ ส่วนระดับ HDL-C นั้น เพิ่มขึ้นเล็กน้อย คือ ร้อยละ 2.1 ($P = 0.288$) ในการศึกษาไม่พบอาการไม่พึงประสงค์และไม่พบความผิดปกติของผลการติดตามทางห้องปฏิบัติการ ส่วนผล ทางด้านภูมิคุ้มกันและไวรัสวิทยา พบว่า การให้ ezetimibe เพิ่มระดับ CD4 และร้อยละของ CD4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.019$ และ $P < 0.001$ ตามลำดับ) แต่ไม่มีนัยสำคัญในด้านปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือด

สรุปผลการวิจัย: การเพิ่ม ezetimibe ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยากลุ่ม PIs และมีการใช้นยาลดระดับไขมันในเลือดอยู่เดิม สามารถทำให้ระดับไขมันในเลือดทั้ง ระดับ LDL-C, TC, TG, ค่า สัดส่วน TC/HDL-C และค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีความปลอดภัย และผู้ป่วยสามารถทน ยาได้ดี

ภาควิชา	เภสัชกรรมปฏิบัติ	ลายมือชื่อนิสิต
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
ปีการศึกษา	2558	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

5576200633 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS: DYSLIPIDEMIA / EZETIMIBE / HIV / PROTEASE INHIBITORS / STATINS

KRISDA BOONTHOS: SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY OF ADDING EZETIMIBE TO CURRENTLY USED LIPID-LOWERING DRUGS IN HIV-INFECTED PATIENTS RECEIVING PROTEASE INHIBITORS. ADVISOR: ASST. PROF.CHANKIT PUTTILERPONG, Ph.D., CO-ADVISOR: WEERAWAT MANOSUTHI, M.D., 131 pp.

Objectives: To determine short-term efficacy and safety of adding ezetimibe to currently used lipid-lowering drugs in HIV-infected patients receiving protease inhibitors.

Method: The prospective, one group pretest-posttest study of HIV-infected patients who received PIs and lipid-lowering drugs was performed. Thirty-two patients received ezetimibe 10 mg daily added to their ongoing lipid-lowering therapy for 18 weeks. Serum LDL-C, TC, HDL-C, TG, TC/HDL-C ratio and LDL-C/HDL-C ratio were measured at baseline and week 6, 12, 18 and 22 (subsequent 4-week washout period). Safety parameters were assessed by adverse event reports and laboratory assessments throughout the study.

Results: Thirty-two patients completed the study at week 22. Nineteen patients (59.4%) were female, average age was 48 years, mean CD4 cell count was 666 cells/mm³. Most of patients (93.8%) had HIV RNA less than 20 copies/mL. All patients received ritonavir-boosted PIs; 30 (93.8%) patients received LPV/r, and had uncontrolled dyslipidemia treated with lipid-lowering drugs; statins alone in 18 (56.3%) patients. Baseline lipid profile; LDL-C, TC, HDL-C, TG, TC/HDL-C ratio and LDL-C/HDL-C ratio were 165.4 ± 26.8 mg/dL, 238.2 ± 34.6 mg/dL, 273.3 ± 106.0 mg/dL, 57.3 ± 13.5 mg/dL, 4.4 ± 1.3 and 3.1 ± 1.0 respectively. The mean percent changes from baseline to endpoint in LDL-C, TC, TG, TC/HDL-C ratio and LDL-C/HDL-C ratio were -23.3% (P<0.001), -15.0% (P<0.001), -22.1% (P<0.001), -16.2% (P=0.002) and -24.4 (P<0.001) respectively. There was a trend of increased serum HDL-C but not statistically significant (P=0.288). No adverse event or other abnormal laboratory were found. The addition of ezetimibe had increased of CD4 and %CD4 (P=0.038 and P<0.001, respectively) but not affected to HIV RNA viral load.

Conclusion: The addition of ezetimibe to currently used lipid-lowering drugs in HIV-infected patients receiving PIs had significantly improved efficacy in reducing of LDL-C, TC, TG, TC/HDL-C ratio and LDL-C/HDL-C ratio, and the therapy was safe and well tolerated.

Department: Pharmacy Practice

Field of Study: Clinical Pharmacy

Academic Year: 2015

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี โดยได้รับการช่วยเหลือและการสนับสนุนจากผู้มีพระคุณหลายท่าน ดังต่อไปนี้

ขอขอบพระคุณเป็นอย่างยิ่ง สำหรับ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกษัชร ดร.ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่เป็นทั้งอาจารย์ และเป็นทั้งพี่ชาย ที่คอยให้ทั้งคำปรึกษา ทั้งกำลังใจ แรงผลักดัน และให้การสนับสนุนต่าง ๆ จนทำให้วิทยานิพนธ์นี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ นายแพทย์วีรวัฒน์ มโนสุทธิ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ให้ความกรุณาและอนุเคราะห์เป็นที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม อาจารย์เป็นบุคคลตัวอย่างที่ผู้วิจัยให้ความเคารพนับถือ และเป็นต้นแบบการเป็น “นักวิจัย” ให้ผู้วิจัยได้ดำเนินรอยตาม

ขอขอบพระคุณ “ทุนพระราชทานพัฒนาศิริราช” โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ให้การสนับสนุนทุนการศึกษาในการลาศึกษาต่อในครั้งนี้

ขอขอบพระคุณ ผู้อำนวยการ, คณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย สถาบันบำราศนราดูร ที่อนุมัติจริยธรรมโครงการวิจัย และอนุญาตให้เข้าทำวิจัย ตลอดจนขอขอบพระคุณ แพทย์เจ้าหน้าที่แผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก และเจ้าหน้าที่งานเวชระเบียน และโดยเฉพาะอย่างยิ่งขอขอบพระคุณ เกษัชรหญิงรัชฎา เจริญพักตร์ และเจ้าหน้าที่งานประสานงานวิจัยที่คอยให้ความช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการเข้าเก็บข้อมูลวิจัยเป็นอย่างดี

ขอขอบพระคุณ คณาจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ คณาจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ผู้วิจัยอยากขอขอบพระคุณ คณะเภสัชศาสตร์ ทั้ง 2 สถาบัน ที่ประสิทธิประสาทวิชาความรู้ให้แก่ผู้วิจัย ทำให้ผู้วิจัยได้มีวันนี้

ขอขอบพระคุณ ผู้ป่วยทุกท่านที่เป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยใคร่ขอขอบพระคุณ บิดา มารดา และขอขอบใจน้องสาว พร้อมทั้งเพื่อน นิสิต, เพื่อน, พี่, น้อง, กัลยาณมิตร และตลอดจนผู้เกี่ยวข้องทุกท่านที่ไม่สามารถเอ่ยถึงได้ทั้งหมด ผู้วิจัยขอขอบพระคุณทุกท่าน ที่คอยให้คำแนะนำและเป็นกำลังใจแก่ผู้วิจัยด้วยดีเสมอมา เพราะผู้วิจัยเชื่อว่า “กำลังใจที่ดี คือ สิ่งที่สำคัญมาก เป็นสิ่งที่จะสามารถทำให้คนเรามีแรงที่จะสู้ต่อไปได้ แม้ว่าจะต้องเผชิญกับโรคภัยหรืออุปสรรคร้ายแรงอะไรก็ตาม”

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ฎ
บทที่ 1 บทนำ	1
ความสำคัญของปัญหาที่จะทำการวิจัย	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
สมมติฐานการวิจัย	3
ขอบเขตของการวิจัย.....	3
นิยามศัพท์เฉพาะของงานวิจัย.....	3
ประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัย	5
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	6
1. แนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ติดเชื้อเอชไอวี.....	6
2. ยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่ม statins และการเลือกใช้	7
3. ยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่ม fibrates และการเลือกใช้	9
4. ยา ezetimibe และการเลือกใช้.....	9
5. การติดตามและประเมินผลการรักษา	11
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	13
แบบแผนของการวิจัย	13

ลักษณะประชากรและกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา.....	13
การคำนวณขนาดของกลุ่มตัวอย่าง	17
วิธีการดำเนินการวิจัย	18
การเก็บรวบรวมข้อมูล	19
การวิเคราะห์ทางสถิติ	24
ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม.....	25
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	30
1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	30
2. ข้อมูลเกี่ยวกับชนิดของยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย	32
3. ข้อมูลระดับไขมันก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย	35
4. ข้อมูลประสิทธิศัภย์ของการใช้ยา ezetimibe ในระยะสั้นร่วมกับยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่เดิม	35
5. ข้อมูลความปลอดภัยของการใช้ยา ezetimibe ในระยะสั้นร่วมกับยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่เดิม ...	42
6. ข้อมูลผลการรักษาตามระดับภูมิคุ้มกันและไวรัสวิทยา	46
7. ข้อมูลความสม่ำเสมอต่อการเนื่องในการใช้ยา.....	47
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย.....	48
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	54
สรุปผลการวิจัย.....	54
การประยุกต์ใช้ในทางคลินิก	56
ข้อจำกัดในการวิจัย.....	56
ข้อเสนอแนะของการวิจัย.....	57
รายการอ้างอิง	58
ภาคผนวก.....	65
ภาคผนวก ก หนังสือรับรองจริยธรรมโครงการวิจัย.....	66

ภาคผนวก ข เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย.....	68
ภาคผนวก ค หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	78
ภาคผนวก ง เอกสารประชาสัมพันธ์เชิญชวนอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	81
ภาคผนวก จ รายการยาที่มีข้อจำกัดในการใช้ระหว่างการศึกษา.....	83
ภาคผนวก ฉ แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย.....	85
ภาคผนวก ช แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา.....	126
ภาคผนวก ซ เกณฑ์ในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด.....	129
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	131



สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	เปรียบเทียบยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่ม statins ที่มีใช้ในเวชปฏิบัติ	8
ตารางที่ 2	ระดับ LDL-C ที่ใช้ประกอบการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย จำแนกตามระดับ ความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่แตกต่างกัน	14
ตารางที่ 3	รายละเอียดขั้นตอนกระบวนการวิจัยของอาสาสมัครในการวิจัย.....	23
ตารางที่ 4	ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	31
ตารางที่ 5	รูปแบบของยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	33
ตารางที่ 6	รูปแบบของยาต้านเอชไอวีที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	34
ตารางที่ 7	ค่าระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยก่อนเข้าโครงการวิจัย.....	35
ตารางที่ 8	เปรียบเทียบระดับไขมันในเลือดก่อนและหลังใช้ยา ezetimibe	36
ตารางที่ 9	เปรียบเทียบระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยระหว่างสัปดาห์ที่ 18 และสัปดาห์ที่ 22.....	40
ตารางที่ 10	เปรียบเทียบการประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อน และหลังใช้ยา ezetimibe	41
ตารางที่ 11	เปรียบเทียบค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อน และหลังใช้ยา ezetimibe ตั้งแต่เริ่มการศึกษาจนครบสัปดาห์ที่ 22	43
ตารางที่ 12	เปรียบเทียบผลการรักษาตามระดับภูมิคุ้มกันและไวรัสวิทยา ก่อน และหลังใช้ยา ezetimibe	46
ตารางที่ 13	ข้อมูลความสม่ำเสมอเนื่องในการใช้ยา	47

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1	ขั้นตอนการวิจัย	29
รูปที่ 2	ร้อยละโดยเฉลี่ยของระดับไขมันในเลือดที่เปลี่ยนแปลง เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก	38



คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

สัญลักษณ์และคำย่อ	คำอธิบาย
μL, มค.ล.	microliter, ไมโครลิตร
AIDS, เอ็ดส์	Acquired immune deficiency syndrome, โรคนี้อิทธิ, ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง
ALT	alanine aminotransferase
AST	aspartate aminotransferase
ALP	alkaline phosphatase
CD4	CD4 T-lymphocyte, เซลล์ภูมิคุ้มกันเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่
CKD	chronic kidney disease, ภาวะไตวายเรื้อรัง
CYP450	cytochrome P450
dL, ดล.	deciliter, เดซิลิตร
eGFR	estimated glomerular filtration rate, ค่าประมาณอัตราการกรองของไต โดยในการวิจัยนี้อ้างอิง eGFR ที่ได้จากสมการ CKD-EPI equation
g, ก.	gram, กรัม
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol, ไขมันชนิดเอชดีแอลคอเลสเตอรอล
HIV, เอชไอวี	Human immunodeficiency virus, เอชไอวี, เชื้อไวรัสภูมิคุ้มกันบกพร่องในคน
kg, กก.	kilogram, กิโลกรัม
L	liter, ลิตร
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol, ไขมันชนิดแอลดีแอลคอเลสเตอรอล
m	meter, เมตร
mg, มก.	milligram, มิลลิกรัม
S _{cr}	serum creatinine, ระดับครีเอตินินในกระแสเลือด
SD	standard deviation, ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
TC	total cholesterol, คอเลสเตอรอล
TG	triglycerides, ไตรกลีเซอไรด์
U, IU	unit, international unit, ยูนิต หรือ ยูนิตสากล
US FDA	คณะกรรมการอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญของปัญหาที่จะทำการวิจัย

ปัจจุบันโรคเอดส์ยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในหลายประเทศทั่วโลก รวมทั้งในประเทศไทย โดยจากรายงานสถานการณ์การติดเชื้อเอชไอวีทั่วโลกขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) พบว่าเมื่อสิ้นปี พ.ศ. 2558 โครงการโรคเอดส์แห่งสหประชาชาติ (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; UNAIDS) มีการคาดประมาณผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั่วโลก 36.7 ล้านราย โดยเพิ่มขึ้นจาก 5 ปีที่ผ่านมา ประมาณ 3.4 ล้านราย และมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ประมาณ 2.1 ล้านราย ทั้งนี้ข้อมูลสำหรับภายในภูมิภาคเอเชียและแปซิฟิกนั้น มีผู้ติดเชื้อเอชไอวีประมาณ 4.4 – 5.8 ล้านราย เป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ประมาณ 290,000 ราย และมีผู้เสียชีวิตจากเอดส์ประมาณ 180,000 ราย^[1] และสำหรับประเทศไทยมีการคาดประมาณจำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีสะสม จำนวน 1,526,028 ราย โดยเป็นผู้ติดเชื้อรายใหม่ในปี พ.ศ. 2558 จำนวน 6,759 ราย^[2]

ปัจจุบันแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่เป็นมาตรฐาน คือ การรักษาด้วยสูตรยาต้านเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพสูงอย่างน้อยสามชนิดร่วมกัน (Highly Active Antiretroviral Therapy; HAART) ซึ่งพบว่าให้ผลในการลดระดับเชื้อไวรัสในกระแสเลือดและลดความล้มเหลวในการรักษาได้ดีกว่าการใช้ยาเพียงชนิดเดียว หรือการใช้ยาร่วมกันเพียงสองชนิด^[3, 4]

การรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี ผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ยาต้านเอชไอวีไปตลอดชีวิต^[5] ข้อมูลจากหลายการศึกษา พบว่า ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาต้านเอชไอวีในกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) และ protease inhibitors (PIs) มีผลข้างเคียงต่อระบบเมแทบอลิซึมของร่างกาย ได้แก่ ภาวะไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia) ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอย่างหนึ่งของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease; CVD)^[6-10] การลดระดับไขมันในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง จึงเป็นสิ่งสำคัญที่จะลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้^[11-14]

ยาลดระดับไขมันในเลือดที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง คือยาในกลุ่ม สแตติน (statins) และยาในกลุ่มไฟเบรท (fibrates หรือ fibric acids) โดยยาในกลุ่ม statins จะมีบทบาท สำคัญในการลดระดับไขมันชนิดแอลดีแอลคอเลสเตอรอล (low-density lipoprotein cholesterol; LDL-C) ในขณะที่ยาในกลุ่ม fibrates นั้นจะมีบทบาทสำคัญในการลดระดับไขมันชนิดไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride; TG) ข้อมูลจากหลายการศึกษา พบว่ายาในกลุ่ม statins สามารถเกิดอันตรกิริยากับยา ต้านเอชไอวีอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ยาในกลุ่ม statins คู่กับยาในกลุ่ม PIs จะ มีผลทำให้ระดับยาของยาในกลุ่ม statins เพิ่มขึ้น และอาจเกิดเป็นภาวะพิษจากยาในกลุ่ม statins ได้ [15-17]

ในทางกลับกัน หากไม่สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดได้ก็จะนำไปสู่การเกิดโรคหัวใจและ หลอดเลือดในผู้ติดเชื้อเอชไอวีในระยะยาวได้ ข้อมูลจากหลายการศึกษา พบว่า การเกิดภาวะพิษจาก ยาในกลุ่ม statins อาจส่งผลทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ต้องพักรักษาตัวใน โรงพยาบาลนานขึ้น เกิดค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาที่มากขึ้น หรืออาจทำให้ผู้ป่วยมีอันตรายถึงแก่ชีวิต ได้ [18, 19]

ยา ezetimibe เป็นยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่มยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอลในลำไส้เล็ก ไม่มีอันตรกิริยากับยาด้านเอชไอวี และยาในกลุ่ม statins แต่มีอันตรกิริยากับยาในกลุ่ม fibrates เพียง เล็กน้อยและไม่มีความสำคัญทางคลินิก [20, 21] ยา ezetimibe มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการ ลดระดับไขมันในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายได้เมื่อให้รวมกับการรักษาไขมันในเลือดสูงแบบเดิมใน ผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผู้ติดเชื้อเอชไอวี [22, 23] และข้อมูลจากหลายการศึกษา พบว่า ยา ezetimibe มีประสิทธิ ศักย์ในการลดระดับ LDL-C อย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านเอชไอวี ทั้งในรูปแบบที่มีการใช้ ยา ezetimibe เพียงอย่างเดียว [24, 25] และในรูปแบบที่มีการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาลดระดับ ไขมันในเลือดกลุ่มอื่น [26-31]

ด้วยนโยบายบัญญัติหลักแห่งชาติปี พ.ศ.2559 [32] กำหนดให้ใช้ยาในกลุ่ม statins ได้เฉพาะยา simvastatin และยา atorvastatin (เฉพาะขนาด 40 มิลลิกรัม) ส่งผลให้มีทางเลือกในการรักษา ภาวะไขมันในเลือดสูงด้วยยาในกลุ่ม statins ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีลดลง ในขณะเดียวกันอาจเพิ่มความ เสี่ยงที่จะเกิดปัญหาอันตรกิริยาระหว่างยาดังกล่าวมากขึ้นตามไปด้วย ดังนั้นการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยใช้อยู่ในปัจจุบัน น่าจะเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาภาวะ ไขมันในเลือดสูงในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม PIs และยาลดระดับไขมันในเลือดร่วม

ด้วย ซึ่งในขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีคนไทย ดังนั้น ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาถึงประสิทธิศักร์และความปลอดภัยของการใช้ยา ezetimibe เพิ่มในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยกลุ่มนี้

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันชนิด LDL-C ก่อนและหลังการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในปัจจุบัน ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส
2. เปรียบเทียบความปลอดภัย ก่อนและหลังการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในปัจจุบัน ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส

สมมติฐานการวิจัย

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส และยาลดระดับไขมันในเลือดอยู่เดิม หลังจากที่มีการใช้ยา ezetimibe เพิ่ม จะมีค่าเฉลี่ยของระดับไขมันชนิด LDL-C ที่ลดลงได้มากกว่าก่อนที่ผู้ป่วยจะใช้ยา ezetimibe

ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง แบบติดตามไปข้างหน้า โดยมีรูปแบบเป็นการวิจัยแบบกลุ่มเดียวทดสอบก่อนและหลังการทดลอง (One group pretest-posttest study) โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่แผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก สถาบันบำราศนราดูร ในระหว่าง เดือนกันยายน พ.ศ.2557 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ.2558

นิยามศัพท์เฉพาะของงานวิจัย

ยาลดระดับไขมันในเลือด (lipid-lowering drugs)

หมายถึง ยาลดระดับไขมันในเลือด เฉพาะยากลุ่ม statins, ยากลุ่ม fibrates และยา ezetimibe เท่านั้น

อันตรกิริยาระหว่างยา (drug interactions)

หมายถึง การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากลุ่ม PIs และยาลดระดับไขมันในเลือด ทั้งแบบที่มีหรือไม่มีควมรุนแรง และแบบที่มีหรือไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก

ภาวะพิษจากยากลุ่ม statins (statin toxicities) ^[33]

หมายถึง เฉพาะภาวะพิษต่อระบบกล้ามเนื้อที่สัมพันธ์กับการใช้ยากลุ่ม statins โดยแบ่งออกเป็น 4 ลักษณะ ดังนี้

1. Statin myopathy คือ ภาวะที่ผู้ป่วยแจ้งเกี่ยวกับความผิดปกติของกล้ามเนื้อ โดยจะเกิดกับกล้ามเนื้อมัดใดก็ได้ และอาการที่เกิดขึ้นมักสัมพันธ์กับการใช้ยากลุ่ม statins
2. ภาวะปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (myalgia) คือ อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อโดยที่ไม่พบการเพิ่มสูงขึ้นของเอนไซม์ creatine kinase (CK) ในเลือด
3. ภาวะกล้ามเนื้ออักเสบ (myositis) คือ อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อที่อาจจะมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อร่วมด้วย ร่วมกับตรวจพบค่า CK สูงขึ้นในกระแสเลือด
4. ภาวะกล้ามเนื้อสลายตัว (rhabdomyolysis) คือ ภาวะที่มีกล้ามเนื้อสลายตัว โดยตรวจพบค่า CK เพิ่มขึ้นในกระแสเลือดมากกว่า 10 เท่าของค่าสูงสุดค่าปกติ และอาจตรวจพบภาวะไตเสื่อมฉับพลันที่เกิดจากการสลายตัวของกล้ามเนื้อ

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events; AEs) ^[34]

หมายถึง อาการหรือผลที่เกิดขึ้น ซึ่งเป็นอันตรายต่อร่างกายมนุษย์เมื่อใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ ไม่ว่าจะเกิดจากการใช้เกินขนาดโดยจงใจหรืออุบัติเหตุ การใช้ในทางที่ผิด ความบกพร่องของผลิตภัณฑ์สุขภาพหรือการหยุดใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ โดยอาจสัมพันธ์กับการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพนั้นหรือไม่ก็ตาม ทั้งนี้รวมไปถึงอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาด้วย

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reactions; ADRs) ^[34]

หมายถึง ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นโดยมิได้ตั้งใจ และเป็นอันตรายต่อมนุษย์ เกิดขึ้นได้เมื่อใช้ยาในขนาดปกติเพื่อป้องกัน วินิจฉัย บรรเทา บำบัดโรค หรือเพื่อเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของอวัยวะในร่างกายโดยไม่รวมถึงปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาในทางที่ผิด อุบัติเหตุ หรือจงใจใช้ยาผิดขนาดและผิดวิธี

ประโยชน์ที่จะได้รับการวิจัย

ผลการวิจัยที่ได้จากโครงการวิจัยนี้ อาจนำมาประกอบการตัดสินใจเพื่อใช้เป็นข้อมูลในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงได้อย่างเหมาะสมในผู้ติดเชื้อเอชไอวีคนไทยที่ได้รับยากดภูมิยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส โดยที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือดแล้ว แต่ยังไม่สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายของการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงได้



บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การรวบรวมรายงานที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

การทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ประกอบด้วยหัวข้อดังต่อไปนี้

1. แนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ติดเชื้อเอชไอวี
2. ยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่ม statins และการเลือกใช้
3. ยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่ม fibrates และการเลือกใช้
4. ยา ezetimibe และการเลือกใช้
5. การติดตามและประเมินผลการรักษา

1. แนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ติดเชื้อเอชไอวี

สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย (Infectious Diseases Society of America; IDSA) ได้ให้คำแนะนำเกี่ยวกับแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงร่วมด้วย ดังนี้ ^[11]

1. สำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวีทุกราย หากจำเป็นต้องเริ่มการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี จะต้องมีการเจาะวัดระดับไขมันในเลือดก่อนเริ่มรับยาต้านเอชไอวี และภายใน 3-6 เดือน หลังให้การรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีสูตรใหม่

2. ต้องประเมินปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ติดเชื้อเอชไอวีทุกราย เพื่อติดตามความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด หากพบว่ามีมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ปัจจัยเสี่ยง จะต้องประเมิน 10-year risk ด้วยทุกครั้ง (ประเมินด้วยเกณฑ์ของ Framingham 10-year risk score ^[12] และแนวทางการรักษาของ National Cholesterol Education-Adult Treatment Panel III; NCEP/ATP III) ^[13, 14]

3. เริ่มให้การรักษาด้วยการให้ผู้ป่วยปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการใช้ชีวิตประจำวันก่อนเป็นอันดับแรก ได้แก่ การควบคุมอาหาร การงดสูบบุหรี่หรือหลีกเลี่ยงควันบุหรี่ และการออกกำลังกายในผู้ติดเชื้อเอชไอวีทุกราย

4. หากไม่สามารถควบคุมระดับไขมันให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายด้วยวิธีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการใช้ชีวิตประจำวัน จึงพิจารณาให้การรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือด หรือการเปลี่ยนสูตรยาต้านเอชไอวี

4.1 การให้การรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือด

4.1.1 หากผู้ป่วยมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือมีระดับไตรกลีเซอไรด์อยู่ระหว่าง 200-500 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ให้เริ่มรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือดในกลุ่ม statins

4.1.2 หากผู้ป่วยมีระดับ TG มากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ให้เริ่มรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือดในกลุ่ม fibrates

4.2 การเปลี่ยนสูตรยาต้านเอชไอวี จะต้องคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ อาการข้างเคียงของยาจะต้องไม่รุนแรงไปกว่าสูตรยาเดิมที่ผู้ป่วยได้รับ เป็นสูตรยาที่ผู้ป่วยสามารถทนต่ออาการข้างเคียงได้ ไม่ใช่กลุ่มยาที่ผู้ป่วยอาจมีประวัติคือยาต่อยากลุ่มดังกล่าวก่อนแล้ว และไม่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาลดระดับไขมันในเลือด หรือยาที่ใช้ในการรักษาโรคร่วมอื่น ๆ ของผู้ป่วย หรือมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาน้อยที่สุด โดยต้องคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นอันดับแรกควบคู่ไปกับประสิทธิศักร์ของการรักษา

2. ยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่ม statins และการเลือกใช้

ยาที่มีบทบาทสำคัญในการลดระดับไขมันให้ถึงเป้าหมาย คือ ยากลุ่ม statins ข้อมูลจากหลายการศึกษา พบว่า ยากลุ่ม statins เกิดอันตรกิริยากับยาต้านเอชไอวีอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก โดยเฉพาะยากลุ่ม PIs โดยมีผลทำให้ระดับยากลุ่ม statins เพิ่มสูงขึ้น และเกิดเป็นภาวะพิษจากยากลุ่ม statins ส่งผลทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น มีค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาที่มากขึ้น หรืออาจทำให้ผู้ป่วยมีอันตรายถึงแก่ชีวิตได้

หลักการเลือกใช้ยากลุ่ม statins ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยากลุ่ม PIs รวมด้วยนั้น จำเป็นต้องคำนึงถึงการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาร่วมด้วยเสมอ เพราะยากลุ่ม PIs เป็นยาที่ยับยั้ง CYP3A4 เกือบทั้งกลุ่ม และยากลุ่ม statins เป็นยาที่ต้องอาศัยเอนไซม์ CYP450 ในการเปลี่ยนแปลงยาเพื่อการออกฤทธิ์ สรุปข้อมูลเปรียบเทียบยากลุ่ม statins ที่ใช้ในปัจจุบัน ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่ม statins ที่มีใช้ในเวชปฏิบัติ [35, 36]

ชื่อยาสามัญ	ชื่อการค้า ของยาต้นแบบ	CYP450	ขนาดยา ที่แนะนำต่อวัน (มิลลิกรัม)	ความสามารถ ในการลดระดับ LDL-C (ร้อยละที่ลดลงโดยเฉลี่ย)
Simvastatin	Zocor®	3A4	10 - 80	26 - 50
Lovastatin	Mevacor®	3A4	20 - 80	39 - 60
Atorvastatin	Lipitor®	3A4	10 - 80	34 - 54
Rosuvastatin	Crestor®	2C9, 2C19	5 - 40	39 - 60
Pravastatin	Mevalotin®	less or minor*	20 - 80	21 - 48
Fluvastatin	Lescol XL®	2C9	40 - 80	22 - 35
Pitavastatin	Livalo®	2C9	1 - 4	32 - 43

* ยา pravastatin ไม่ได้ใช้ CYP450 เป็นกลไกหลักในการเปลี่ยนแปลงยา

แนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงร่วมด้วยของสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา และข้อมูลจากหลายการศึกษา ได้ให้คำแนะนำเกี่ยวกับการลดระดับไขมันในเลือดด้วยยากกลุ่ม statins ในผู้ป่วยที่ใช้ยากกลุ่ม PIs ร่วมด้วย ดังนี้

1. ยา simvastatin และยา lovastatin เป็นข้อห้ามใช้ (contraindication)
2. สามารถใช้ยา atorvastatin และยา rosuvastatin ได้ แต่ต้องเริ่มต้นด้วยขนาดยาที่ต่ำที่สุดก่อน (แต่มีข้อยกเว้นสำหรับยา atorvastatin มีข้อห้ามใช้ร่วมกับยา tipranavir)
3. ยา pravastatin, fluvastatin และยา pitavastatin เป็นยาที่แนะนำให้ใช้ได้ และพบว่าเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาน้อยกว่ายากกลุ่ม statins ชนิดอื่น และไม่มีความสำคัญในทางคลินิก (แต่มีข้อยกเว้นสำหรับยา pravastatin ที่ต้องใช้อย่างระมัดระวังในการใช้ร่วมกับยา darunavir โดยจะทำให้ระดับยา pravastatin เพิ่มสูงขึ้นร้อยละ 80 แต่ไม่มีความสำคัญทางคลินิก ส่วนยา pitavastatin เป็นยากกลุ่ม statins เพียงชนิดเดียวที่ไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยากับยากกลุ่ม PIs)

3. ยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่ม fibrates และการเลือกใช้

สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยได้ให้คำแนะนำเกี่ยวกับแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงร่วมด้วย โดยจะเริ่มให้การรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือดสูงกลุ่ม fibrates ก็ต่อเมื่อผู้ป่วยมีระดับ TG มากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยการพิจารณาเลือกใช้ยา gemfibrozil หรือยา fenofibrate จะขึ้นอยู่กับสูตรยาต้านเอชไอวีและยารักษาโรคร่วมอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยใช้อยู่เดิม ทั้งนี้เพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

4. ยา ezetimibe และการเลือกใช้

ยา ezetimibe เป็นยาลดระดับไขมันในเลือดชนิดแรกในกลุ่มยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอล (Cholesterol-absorption inhibitors) ^[37] ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (The Food and Drug Administration; US FDA) เมื่อเดือนตุลาคม พ.ศ. 2545 ในข้อบ่งใช้ในการใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับการรักษา Primary hypercholesterolemia และ Homozygous familial sitosterolemia หรือใช้ร่วมกับยากลุ่ม statins ในการรักษา Primary hypercholesterolemia, Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) และ Homozygous familial sitosterolemia ^[38] สำหรับประเทศไทย ยา ezetimibe ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาเมื่อเดือนเมษายน พ.ศ.2547 ในข้อบ่งใช้เดียวกัน โดยมีรูปแบบของยาเป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์มขนาดเม็ดละ 10 มิลลิกรัม จำหน่ายภายใต้ชื่อการค้า Ezetrol® ทั้งนี้ ยา ezetimibe เป็นยาที่จัดอยู่ใน Pregnancy Category C (US FDA) และยังไม่มีความรู้เกี่ยวกับความปลอดภัยของยา ezetimibe ถูกขับออกทางน้ำนมแม่หรือไม่ ทั้งยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยในหญิงที่ให้นมบุตร หากจำเป็นต้องใช้ในหญิงที่ให้นมบุตร ต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง การพิจารณาใช้ยา ezetimibe ในหญิงตั้งครรภ์และหญิงที่ให้นมบุตรก็ต่อเมื่อการใช้ยาจะเป็นประโยชน์มากกว่าที่จะก่อให้เกิดอันตราย ^[37-39]

ข้อมูลด้านอาการไม่พึงประสงค์ เมื่อใช้ยาในขนาดที่แนะนำตามปกติ คือ 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง พบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดีและเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกับการใช้ยาหลอก การหยุดยาเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ^[39, 40] อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้บ่อย ได้แก่ ระบบทั่วร่างกาย เช่น ร่างกายอ่อนเพลีย (ร้อยละ 2.2) ระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องเดิน (ร้อยละ 3.7) ปวดท้อง (ร้อยละ

3) ระบบกล้ามเนื้อและโครงสร้าง เช่น ปวดหลัง (ร้อยละ 4.1) ปวดข้อ (ร้อยละ 3.8) และระบบทางเดินหายใจ เช่น โพรงจมูกอักเสบ (ร้อยละ 3.6) หลอดลมอักเสบ (ร้อยละ 2.3) ไอ (ร้อยละ 2.3) [38] อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงที่อาจพบได้ ได้แก่ ภาวะตับอักเสบ (ร้อยละ 0.5-3) การแพ้ยาชนิดรุนแรง (anaphylaxis) เช่น ผื่นคัน, ผื่นลมพิษ, ภาวะ angioedema, การมีภาวะความผิดปกติของกล้ามเนื้อ เช่น ภาวะกล้ามเนื้อสลายตัว (rhabdomyolysis) ทั้งนี้พบว่า เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบโดยทั่วไปไม่แตกต่างกันระหว่างการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาในกลุ่ม statins และการใช้ยาในกลุ่ม statins เพียงอย่างเดียว [41-44] แต่การใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาในกลุ่ม statins จะพบการผิดปกติของตับ (การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับมากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าของค่าสูงสุดค่าปกติ) เมื่อเทียบกับการใช้ยาในกลุ่ม statins เพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 1.3 เทียบกับร้อยละ 0.4) [41-44] สำหรับผลที่มีค่าต่อ creatine kinase (กรณีมากกว่าหรือเท่ากับ 10 เท่าของค่าสูงสุดค่าปกติ) ไม่แตกต่างกันระหว่างการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาในกลุ่ม statins (ร้อยละ 0.1) เมื่อเทียบกับการใช้ยาในกลุ่ม statins เพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 0.4) [41-44]

ยา ezetimibe ออกฤทธิ์อย่างเฉพาะเจาะจงต่อคอเรสเตอรอลในลำไส้เล็ก โดยไม่มีผลต่อการดูดซึมไขมันชนิดอื่น ๆ รวมทั้งไม่มีผลต่อกรดน้ำดี และวิตามินที่ละลายในไขมัน ยา ezetimibe ไม่มีอันตรกิริยากับยาต้านเอชไอวีและยาในกลุ่ม statins แต่มีอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกเฉพาะกับยา cholestyramine โดยผลของอันตรกิริยา คือ การดูดซึมของยา ezetimibe จะลดลง ซึ่งหากจำเป็นต้องให้ยาทั้งสองชนิดนี้คู่กัน สามารถลดผลของอันตรกิริยาได้โดยการปรับเวลาในการบริหารยา โดยให้ยา ezetimibe อย่างน้อย 2 ชั่วโมงก่อน หรืออย่างน้อย 4 ชั่วโมงหลังเวลาที่บริหารยา cholestyramine ทั้งนี้ ยา ezetimibe มีอันตรกิริยากับยาในกลุ่ม fibrates เพียงเล็กน้อย โดยไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก [25, 38, 39, 45] ยา ezetimibe มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการลดระดับไขมันในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายได้ เมื่อให้ร่วมกับการรักษาไขมันในเลือดสูงแบบเดิม ทั้งในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผู้ติดเชื้อเอชไอวี [22-25, 41-44] และจากหลายการศึกษา พบว่า ยา ezetimibe มีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C อย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเอชไอวี ทั้งในรูปแบบที่มีการใช้ยา ezetimibe เพียงอย่างเดียว [26, 27] และในรูปแบบที่มีการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่มอื่น [28, 30, 31] ขนาดยาที่แนะนำของการใช้ยา ezetimibe คือ 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยสามารถรับประทานในตอนเช้าหรือตอนเย็น และรับประทานพร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้ ขนาดยาที่แนะนำนี้สามารถลดระดับ LDL-C ได้ประมาณร้อยละ 20 [37-39] จากหลายการศึกษา พบว่า การ

ลดลงของระดับ LDL-C จะเห็นผลภายหลังจากการใช้ยา ezetimibe ไปแล้วประมาณ 2 สัปดาห์ และคงอยู่ในระดับนั้นต่อไปตลอดระยะเวลาของการใช้ยา ทั้งนี้ พบว่า ผลการลดระดับ LDL-C ไม่ขึ้นกับเชื้อชาติ เพศ และอายุ รวมถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจของแต่ละบุคคล (ได้แก่ การสูบบุหรี่, ระดับ HDL-C, ระดับ LDL-C, ระดับไตรกลีเซอไรด์, ดัชนีมวลกาย และโรคร่วม เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด) ก่อนการเริ่มใช้ยา ezetimibe ^[37-40]

5. การติดตามและประเมินผลการรักษา

1.1 การติดตามและประเมินผลการรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือด ได้แก่ ค่าระดับไขมันในเลือด (Lipid profiles) ซึ่งประกอบด้วย LDL-C, total cholesterol (TC), TG และ high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)

1.2 การติดตามและประเมินผลการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี ได้แก่

- การเปลี่ยนแปลงระดับ CD4 โดยมีเป้าหมายการรักษา คือ มีระดับ CD4 มากกว่าหรือเท่ากับ 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร
- การเปลี่ยนแปลงปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (viral load) โดยมีเป้าหมายการรักษา คือ ไม่สามารถตรวจพบไวรัสในกระแสเลือด (undetectable) หรือ มีปริมาณไวรัสต่ำกว่า 50 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร

1.3 การติดตามและประเมินผลความปลอดภัยจากการรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือด โดยมีค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง ได้แก่

- ค่าการทำงานของตับ (Liver function tests) ได้แก่ aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin และ direct bilirubin
- ค่าการทำงานของไต (Renal function tests) ได้แก่ blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (S_{Cr}) และ eGFR (eGFR ได้จากการคำนวณด้วยสูตร CKD-EPI equation)
- ค่าการตรวจนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ (Complete blood count; CBC) ได้แก่ เม็ดเลือดขาว (WBC), เม็ดเลือดแดง (RBC), ฮีโมโกลบิน (Hb), ฮีมาโตคริต (HCT) และเกล็ดเลือด (PLT)
- ค่าเอนไซม์ creatine kinase (CK) เฉพาะเมื่อมีข้อบ่งชี้

- การรายงานอาการไม่พึงประสงค์ คือ การพบอาการและอาการแสดงทางคลินิกที่ผิดปกติและมีความเกี่ยวข้องสัมพันธ์กับยาที่ใช้ ได้แก่ ภาวะปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (myalgia), กล้ามเนื้ออักเสบ (myositis), และภาวะกล้ามเนื้อสลายตัว (rhabdomyolysis), ภาวะคลื่นไส้อาเจียน, ปวดท้อง, ปัสสาวะมีสีน้ำตาลหรือสีเข้มผิดปกติ, ปัสสาวะแสบขัด, ปัสสาวะลำบาก, ปวดหลังส่วนล่างหรือสีข้างลำตัว, ผื่นคัน, มีรอยขีดผิดปกติ, เหนื่อยอ่อนเพลียผิดปกติ, ปวดข้อ และมีลักษณะตัวหรือตาเหลือง เป็นต้น



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

แบบแผนของการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง แบบติดตามไปข้างหน้า โดยมีรูปแบบการวิจัยเป็นการวิจัยแบบกลุ่มเดียวทดสอบก่อนและหลังการทดลอง (One group pretest-posttest study)

ลักษณะประชากรและกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา

ประชากรเป้าหมาย

ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มารับการรักษาที่แผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก สถาบันบำราศนราดูร มีการติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 12 เดือน เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาต้านเอชไอวีเป็น Pls-based และมีภาวะไขมันในเลือดสูงที่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม statins หรือที่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม statins ร่วมกับยากกลุ่ม fibrates

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างของการวิจัยนี้ คือ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงร่วมด้วย โดยมีเกณฑ์คัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย ดังนี้

เกณฑ์คัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย

1. ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป ที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาต้านเอชไอวีที่เป็น Pls-based และมีภาวะไขมันในเลือดสูงที่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม statins อย่างเดียว หรือที่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม statins ร่วมกับยากกลุ่ม fibrates โดย

1.1 มีการรักษาด้วยสูตรยาต้านเอชไอวีที่เป็น Pls-based อยู่เดิม และไม่มีการเปลี่ยนแปลงทั้งชนิดของยา ความแรง และวิธีการบริหารยา ตลอดระยะเวลา 6 เดือน ก่อนเข้าร่วมการวิจัย

1.2 มีการรักษาด้วยยากกลุ่ม statins อย่างเดียว หรือที่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม statins ร่วมกับยากกลุ่ม fibrates อยู่เดิม และไม่มีการเปลี่ยนแปลงทั้งชนิดของยา ความแรง และวิธีการบริหารยา ตลอดระยะเวลา 6 เดือน ก่อนเข้าร่วมการวิจัย

1.3 มีภาวะไขมันในเลือดสูง แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม statins เพียงอย่างเดียว หรือได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม statins ร่วมกับยากกลุ่ม fibrates แล้ว ยังมีระดับไขมัน LDL-C

ยังไม่ถึงเกณฑ์เป้าหมายในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงของ NCEP/ATP III โดยประเมินตามค่าเป้าหมายการรักษาในระดับความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่แตกต่างกัน ซึ่งมีเกณฑ์การพิจารณาดังตารางที่ 2 ตลอดระยะเวลา 3 เดือน ก่อนเข้าร่วมการวิจัย

ตารางที่ 2 ระดับ LDL-C ที่ใช้ประกอบการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย จำแนกตามระดับความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่แตกต่างกัน ^[12-14]

ระดับความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด	ระดับ LDL-C ที่เป็นเป้าหมายในการรักษา (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	ระดับ LDL-C ที่ใช้ประเมินเพื่อคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)
1. เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจหรือโรคที่มีความเสี่ยงเทียบเท่า (ได้แก่ โรคเบาหวาน, Ischemic Stroke ที่เกิดจากหลอดเลือด Carotid artery, Transient ischemic stroke, Symptomatic peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm)	< 100	≥ 100
2. มีปัจจัยเสี่ยง* 2 ข้อ ขึ้นไป	< 130	≥ 130
3. มีปัจจัยเสี่ยง* 0-1 ข้อ	< 160	≥ 160

* โดยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ 5 ข้อ ได้แก่ 1.) สูบบุหรี่ 2.) ความดันโลหิตสูง (ค่าความดันโลหิต มากกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท หรือได้รับยาลดความดันโลหิตสูง) 3.) มีระดับ HDL- C ต่ำ (น้อยกว่า 40 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) 4.) มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยที่ ในผู้ชายเป็นเมื่ออายุน้อยกว่า 55 ปี, ในผู้หญิงเป็นเมื่ออายุน้อยกว่า 65 ปี และ 5.) อายุ โดยที่ ในผู้ชายมากกว่าหรือเท่ากับ 45 ปี, ในผู้หญิงมากกว่าหรือเท่ากับ 55 ปี

2. เป็นผู้ที่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย และลงชื่อในหนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้วเท่านั้น

เกณฑ์คัดผู้ป่วยออกจากการวิจัย

1. ตั้งครรภ์ หรือ กำลังอยู่ในช่วงให้นมบุตร
2. มีค่าการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ ดังนี้
 - 2.1 Liver function tests (AST, ALT มากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดค่าปกติ)
 - 2.2 Renal function tests (ประเมินการทำงานของไตแล้ว พบว่า มีภาวะไตวายเรื้อรัง ตั้งแต่ระยะที่ 3B ขึ้นไป, คือ มี eGFR น้อยกว่า 45 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร)
 - 2.3 Complete blood count (มีค่าเกล็ดเลือด น้อยกว่า 100,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร)
 - 2.4 มีระดับ CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร
3. มีการให้รักษาด้วยยาหรือสมุนไพร ที่อาจส่งผลต่อการรบกวน lipid metabolism เช่น ยา corticosteroids, phenytoin และ amiodarone (โปรดดูรายละเอียดเพิ่มเติมใน ภาคผนวก จ)
4. ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการอุดตันของระบบทางเดินอาหารผิดปกติ
5. ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหรือโรคที่มีผลต่อระดับไขมันในเลือด เช่น โรคเบาหวาน ภาวะความผิดปกติของต่อมธัยรอยด์ (thyroid disorders) โรคตับอักเสบ เนื่องจากภาวะหรือโรคดังกล่าว มีผลต่อความผิดปกติของ lipid metabolism ได้
6. เป็นผู้พิการทางสายตา หรือไม่สามารถดูแลตัวเองได้
7. แพ้ยาหรือส่วนประกอบอื่นในยา ezetimibe อาการแพ้ยา ezetimibe ได้แก่ ผื่นคัน และอาการลมพิษชนิด angioedema โดยที่ประวัติแพ้ยาหรือส่วนประกอบอื่นในยา ezetimibe นั้น เป็นประวัติที่ได้จากการซักประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยก่อนหน้าที่จะเข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยออกจากการวิจัยในระหว่างการทำวิจัย

1. ตั้งครรภ์
2. มีการเปลี่ยนแปลงสูตรยาต้านเอชไอวี หรือยาลดระดับไขมันในเลือด ได้แก่ ชนิดของยา ขนาดยา และวิธีการบริหารยา อย่างใดอย่างหนึ่ง
3. มีค่าการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ ดังนี้
 - 3.1 Liver function tests (AST, ALT มากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดค่าปกติ)

- 3.2 Renal function tests (ประเมินการทำงานของไตแล้ว พบว่า มีภาวะไตวายเรื้อรังตั้งแต่ระยะที่ 3B ขึ้นไป, คือ มี eGFR น้อยกว่า 45 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร)
- 3.3 Complete blood count (มีค่าเกล็ดเลือด น้อยกว่า 100,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร)
- 3.4 มีระดับ CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร
4. มีการให้รักษาด้วยยา หรือ มีการใช้สมุนไพร ในระหว่างที่ทำการวิจัย ที่อาจส่งผลกระทบต่อกระบวนการ lipid metabolism เช่น ยา corticosteroids, phenytoin และ amiodarone (โปรดดูรายละเอียดเพิ่มเติมใน ภาคผนวก จ)
5. ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อของระบบทางเดินอาหารผิดปกติ
6. ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหรือโรคที่มีผลต่อ lipid metabolism ในระหว่างที่ทำการวิจัย เช่น โรคเบาหวาน ภาวะความผิดปกติของต่อมธัยรอยด์ (thyroid disorders) โรคตับอักเสบ เนื่องจากภาวะหรือโรสดังกล่าวมีผลต่อความผิดปกติของ lipid metabolism ได้
7. เมื่อประเมินความต่อเนื่องของการใช้ยา (medication adherence) ^[46] เฉพาะยาต้านเอชไอวีและยาลดระดับไขมันในเลือด แล้วพบว่า ต่ำกว่าร้อยละ 80 โดยจะทำการประเมินความต่อเนื่องของการใช้ยาด้วยวิธีการนับเม็ดยา (pill count method) โดยคำนวณจากสูตร
- $$\% \text{ Adherence} = \frac{\text{Number of pills prescribed} - \text{Number of pill missed}}{\text{Number of pills prescribed}} \times 100$$
8. มีอาการและอาการแสดงหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงหรือที่ทำให้ไม่สามารถร่วมการวิจัยต่อจนสิ้นสุดการวิจัย
9. แพ้ยาหรือส่วนประกอบอื่นในยา ezetimibe โดยอาการแพ้ยา ezetimibe ได้แก่ ผื่นคัน และ อาการพื่นลมพิษชนิด angioedema
10. ประสบอุบัติเหตุ ส่งผลให้เกิดความพิการจนไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ หรือเสียชีวิตในระหว่างที่ทำการศึกษา
11. ผู้เข้าร่วมการวิจัยบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การคำนวณขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

จากการศึกษาของ Berg-Wolf และคณะ^[30] ทำการศึกษาการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยา กลุ่ม statins ในขนาดต่ำ ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีที่เป็น PIs-based โดยทำการศึกษาในคลินิกเอชไอวี โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเทมเพิล เมืองฟิลาเดเฟีย รัฐเพนซิลเวเนีย ประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า ผู้ป่วยมีความแตกต่างของค่าเฉลี่ย LDL-C ก่อนและหลังการทดลอง เท่ากับ 17.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mean difference; $\Delta = \mu_1 - \mu_2$) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ของค่าเฉลี่ยเท่ากับ 6.8 (SD; σ) ในการศึกษาครั้งนี้จึงนำข้อมูลจากการศึกษาดังกล่าวมาคำนวณขนาด ตัวอย่าง (n) โดยใช้สูตร

$$n = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 \sigma^2}{\Delta^2}$$

โดยที่ n = ขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่จะทำการศึกษา

Z_α = ค่ามาตรฐาน Z ที่ $\alpha = 0.01$ (one-tailed); ดังนั้น $Z_\alpha = 2.33$

Z_β = ค่ามาตรฐาน Z ที่ $\beta = 0.05$ (one-tailed) เพราะในการศึกษานี้กำหนดให้

กำลังของการทดสอบเท่ากับร้อยละ 95; ดังนั้น $Z_\beta = 1.645$

σ = ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย LDL-C; ดังนั้น $\sigma = 26.8$

Δ = ความแตกต่างของค่าเฉลี่ย LDL-C ของก่อนและหลังการใช้ยา ezetimibe = $\mu_1 - \mu_2 = 139.3 - 122.0 = 17.3$; ดังนั้น $\Delta = 17.3$

แทนค่าในสูตร

$$n = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 \sigma^2}{\Delta^2}$$

$$n = \frac{(2.33 + 1.645)^2 (26.8)^2}{(17.3)^2}$$

$$n = 37.92$$

ในการศึกษานี้จะกำหนดอัตราสูญหาย (drop-out rate) เท่ากับร้อยละ 15 ($r = 0.15$), จึงทำการคำนวณหาขนาดของกลุ่มตัวอย่าง (N) ที่จะใช้เป็นตัวแทนประชากรในการศึกษานี้ ได้ดังนี้

จากสูตร

$$N = \frac{n}{1-r}$$

$$N = \frac{37.92}{1-0.15} = 44.61 \sim 45 \text{ ราย}$$

ดังนั้นจะมีจำนวนกลุ่มตัวอย่างในการวิจัยนี้อย่างน้อย 45 ราย

วิธีการดำเนินการวิจัย

การวัดผลของการวิจัย

ข้อมูลการติดตามประสิทธิศักร์และความปลอดภัยของการใช้ยา ezetimibe ในสัปดาห์แรก สัปดาห์ที่ 6, 12, 18 และสัปดาห์ที่ 22

- ประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันในเลือด
 - Lipid profiles ได้แก่ ได้แก่ LDL-C, TC, HDL-C, TG, ค่าสัดส่วน TC/HDL-C และ ค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C
- ความปลอดภัยของการใช้ยา ezetimibe
 - ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
 - Liver function tests ได้แก่ AST, ALT, ALP, total bilirubin และ direct bilirubin
 - Renal function tests ได้แก่ BUN, S_{Cr} และ eGFR (eGFR ได้จากการคำนวณด้วยสูตร CKD-EPI equation)
 - Complete blood count ได้แก่ เม็ดเลือดขาว (WBC), เม็ดเลือดแดง (RBC), ฮีโมโกลบิน (Hb), ฮีมาโตคริต (HCT) และเกล็ดเลือด (PLT)
 - Muscle-related enzyme ได้แก่ CK (เฉพาะกรณีมีข้อบ่งชี้)
 - ข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา คือ อาการและอาการแสดงทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ภาวะปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (myalgia) กล้ามเนื้ออักเสบ (myositis) และภาวะกล้ามเนื้อสลายตัว (rhabdomyolysis) คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ปัสสาวะมีสีน้ำตาลหรือสีเข้ม ผิดปกติ ปัสสาวะแสบขัด ปัสสาวะลำบาก ปวดหลังส่วนล่างหรือสีข้างลำตัว ผื่นคันหรือมีรอยขีด ผิดปกติ เหนื่อย อ่อนเพลีย ผิดปกติ ปวดข้อ และตัวหรือตาเหลือง เป็นต้น
 - ข้อมูลเกี่ยวกับผลการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี ได้แก่ ระดับ CD4 และการตรวจหาปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือด

การเก็บรวบรวมข้อมูล

เมื่อโครงการวิจัยผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัยสถาบันบําราศนราทรแล้ว จะดำเนินงานตามขั้นตอนต่อไปนี้

1. ทำหนังสือขออนุมัติผู้อำนวยการสถาบันบําราศนราทร เพื่อขอทำการรวบรวมข้อมูลการวิจัยตามวิธีการดำเนินการวิจัย

2. ดำเนินการตามกระบวนการเชิญชวนให้เข้าร่วมการวิจัย และขอคำยินยอม โดยมีรายละเอียดดังนี้

กระบวนการเชิญชวนให้เข้าร่วมการวิจัย และการขอคำยินยอม

ก. สถานที่

แผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก และงานประสานงานวิจัย หรือ ในห้องที่ทางสถาบันบําราศนราทรจัดไว้ให้ และมีความเป็นส่วนตัว

ข. ผู้ทำหน้าที่เชิญชวนอาสาสมัครให้เข้าร่วมโครงการวิจัยและดำเนินการขอคำยินยอม

ผู้ทำหน้าที่เชิญชวนอาสาสมัครให้เข้าร่วมโครงการวิจัย

นายแพทย์วีรวัฒน์ มโนสุทธิ (หัวหน้าโครงการวิจัย)

ผู้ทำหน้าที่ดำเนินการขอคำยินยอม

เภสัชกรกฤษฎา บุญทศ (ผู้วิจัย) หรือ เจ้าหน้าที่งานประสานงานวิจัย สถาบันบําราศนราทร

ค. เอกสารที่เกี่ยวข้อง

- เอกสารชี้แจงข้อมูลโครงการวิจัย (Research subject information sheet)

(ภาคผนวก ข)

- หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัยโดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจ

(consent form) (ภาคผนวก ค)

ง. เครื่องมือที่ใช้ในการเชิญชวน และการใช้สื่อต่าง ๆ

จัดทำป้ายประชาสัมพันธ์ (ภาคผนวก ง) ติดประกาศตามจุดต่าง ๆ ภายในสถาบันบําราศนราทร และแจกเอกสารชี้แจงข้อมูลโครงการวิจัยในคลินิกที่ผู้ป่วยมาติดตามการรักษา ให้ผู้ป่วยนำกลับไปศึกษาข้อมูลเบื้องต้นก่อน เพื่อเชิญชวนให้มาเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัย โดยในเอกสารดังกล่าวจะมีหมายเลขโทรศัพท์ของผู้วิจัยที่สามารถติดต่อได้สะดวก เพื่อให้ผู้ป่วยที่ประสงค์จะเข้าร่วม

เป็นอาสาสมัครติดต่อกลับมายังผู้วิจัย ผู้ป่วยสามารถสอบถามข้อมูลเบื้องต้นเพื่อประกอบการตัดสินใจ เข้าร่วมงานวิจัยก่อนที่จะเข้าสู่กระบวนการขอความยินยอมอีกครั้งหนึ่ง

จ. รายละเอียดกระบวนการขอคำยินยอม

(1) ผู้ที่มีหน้าที่ดำเนินการขอคำยินยอมจากอาสาสมัคร ได้แก่ เกสซ์กรกฤษฎา บุญเทศ (ผู้วิจัย) หรือ เจ้าหน้าที่งานประสานงานวิจัย สถาบันบำราศนราดูร ทำการเชิญชวนอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัยตามเอกสารชี้แจงข้อมูลโครงการวิจัย

(2) มอบเอกสารชี้แจงข้อมูลโครงการวิจัยให้แก่อาสาสมัคร และมอบหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัยให้แก่อาสาสมัครเพื่อทบทวน และทำความเข้าใจ

(3) เปิดโอกาสให้แก่อาสาสมัครให้ซักถามเกี่ยวกับรายละเอียดของโครงการวิจัย ได้แก่ วัตถุประสงค์ วิธีการวิจัย ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย ผลที่จะได้จากการวิจัย ตอบคำถามหรือข้อสงสัยต่าง ๆ รวมถึงข้อปฏิบัติต่างของการวิจัย

(4) หากอาสาสมัครต้องการเข้าร่วมการวิจัย ผู้ขอคำยินยอมจะให้อาสาสมัครลงนามในหนังสือแสดงเจตนายินยอมก่อนเข้าร่วมการวิจัย

3. อาสาสมัครจะได้รับการขึ้นทะเบียนเข้าร่วมโครงการวิจัย และกำหนดรหัสแทนชื่อ-สกุล และเลขประจำตัวผู้ป่วย (hospital number; HN) จากนั้นอาสาสมัครจะได้รับการสัมภาษณ์ ชักประวัติ ตรวจร่างกาย และเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการตามรายการที่ได้ระบุไว้ในเอกสารชี้แจงโครงการวิจัย เพื่อพิจารณาคัดกรองอาสาสมัครเข้าร่วมงานวิจัยตามเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าและออกจากการวิจัย

การเจาะเลือด ในการนัดติดตามผลการรักษาแต่ละครั้ง จะมีการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ครั้งละ 15 ซีซี ทั้งสิ้นจำนวน 5 ครั้ง รายละเอียดแสดงดังในตารางที่ 3

4. อาสาสมัครทุกรายจะได้รับยาที่ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงเพิ่มเติมจากที่ใช้อยู่เดิมตามปกติ คือ ยา ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัม ให้รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง รับประทานเวลาเดียวกันทุกวัน ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน 18 สัปดาห์ โดยไม่มีการปรับขนาดและวิธีใช้ยา โดยจะแบ่งการให้ยาแก่อาสาสมัครออกเป็น 3 ครั้ง ครั้งละ 50 เม็ด เพื่อให้ตรงตามวันนัดติดตามประเมินผลการรักษา คือ สัปดาห์แรก, สัปดาห์ที่ 6 และสัปดาห์ที่ 12 ส่วนในสัปดาห์ที่ 22 จะเป็นการสิ้นสุดระยะเวลาการศึกษา รวมแล้วอาสาสมัครทุกรายจะได้รับยา ezetimibe ทั้งสิ้นจำนวน 150 เม็ด ตลอดระยะเวลาที่การวิจัย

หมายเหตุ การทำคินยาวิจัยหลังสิ้นสุดการวิจัย

เนื่องจากการจ่ายยาวิจัย จะทำการแบ่งการให้ยาแก่อาสาสมัครออกเป็น 3 ครั้ง ครั้งละ 50 เม็ด ทั้งนี้เพื่อเป็นการป้องกันกรณีอาสาสมัครทำยาตกหล่น หรือ ไม่สามารถมาตามวันนัดตรวจ ติดตามการรักษาได้ ผู้วิจัยจะทำการติดตามประเมินความต่อเนื่องของการใช้ยา (medication adherence) ของอาสาสมัครในสัปดาห์ที่ 6, 12 และสัปดาห์ที่ 18 โดยอาสาสมัครต้องนำยาวิจัย กลับมาเพื่อให้ผู้วิจัยตรวจสอบด้วยทุกครั้งที่มีนัดมาพบแพทย์ ผู้วิจัยจะตรวจสอบความต่อเนื่องของการ ใช้ยาโดยวิธีการนับเม็ดยา และมีระบบการคินยาวิจัยในทุกครั้งที่นัดมาพบแพทย์จนสิ้นสุดการวิจัย ดังนั้นเมื่อสิ้นสุดการจ่ายยาวิจัย (วันที่ 126 หรือ สัปดาห์ที่ 18 ของการรับประทานยา ezetimibe) อาสาสมัครทุกรายจะมียาวิจัยเหลืออยู่รายละไม่เกิน 24 เม็ด

5. เก็บรวบรวมข้อมูล

5.1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย สิทธิการรักษา โรคและยาที่ใช้ร่วม

5.2 ข้อมูลเกี่ยวกับแบบแผนการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี และยาลดระดับไขมันใน เลือดที่ผู้ป่วยใช้อยู่ในปัจจุบัน ได้แก่ ชนิดของยา ความแรง และวิธีบริหารยา

5.3 ข้อมูลการติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา ezetimibe ใน สัปดาห์แรก, สัปดาห์ที่ 6, 12, 18 และสัปดาห์ที่ 22 เพื่อตามผลการรักษาของการใช้ยา ezetimibe ครั้งสุดท้ายในสัปดาห์ที่ 18 (ทั้งนี้ผู้ป่วยจะมีการใช้ยา ezetimibe ครั้งสุดท้ายในวันที่ 126 ของ โครงการวิจัย หรือวันสุดท้ายของสัปดาห์ที่ 18 และถือว่าสัปดาห์ที่ 22 เป็นสัปดาห์สุดท้ายหรือ 1 เดือนหลังนับจากวันสุดท้ายของการใช้ยา ezetimibe เป็นการนัดติดตามครั้งสุดท้ายของการติดตาม ผลการวิจัย)

ประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันในเลือดของการใช้ยา ezetimibe

- Lipid profiles ได้แก่ LDL-C, TC, HDL-C, TG, ค่าสัดส่วน TC/HDL-C และค่า สัดส่วน LDL-C/HDL-C

ความปลอดภัยของการใช้ยา ezetimibe

- Liver function tests ได้แก่ AST, ALT, ALP, total bilirubin และ direct bilirubin

- Renal function tests ได้แก่ BUN, S_{Cr} และ eGFR (eGFR ได้จากการคำนวณ ด้วยสูตร CKD-EPI equation)

- Complete blood count ได้แก่ เม็ดเลือดขาว (WBC), เม็ดเลือดแดง (RBC), ฮีโมโกลบิน (Hb), ฮีมาโตคริต (HCT) และเกล็ดเลือด (PLT)

- Muscle-related enzyme ได้แก่ CK (กรณีที่มีข้อบ่งชี้)

- Urine pregnancy test (เฉพาะอาสาสมัครเพศหญิงวัยเจริญพันธุ์เท่านั้น)

- ข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา คือ อาการและอาการแสดงทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ภาวะปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (myalgia) กล้ามเนื้ออักเสบ (myositis) และภาวะกล้ามเนื้อสลายตัว (rhabdomyolysis) คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ปัสสาวะมีสีน้ำตาลหรือสีเข้มผิดปกติ ปัสสาวะแสบขัด ปัสสาวะลำบาก ปวดหลังส่วนล่างหรือสีข้างลำตัว ผื่นคันหรือมีรอยข้ำ ผิดปกติ เหนื่อย อ่อนเพลีย ผิดปกติ ปวดข้อ ตัวหรือตาเหลือง

5.4 ข้อมูลเกี่ยวกับผลการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี ได้แก่ ระดับ CD4 และการตรวจหาปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือด

5.5 ข้อมูลเกี่ยวกับกิจวัตรประจำวันของอาสาสมัคร ในด้านการรับประทานอาหาร และการออกกำลังกายหรือกิจกรรมระหว่างวัน

5.6 ข้อมูลรายการยาที่กลุ่มผู้ป่วยซื้อใช้เอง หรือที่แพทย์สั่งใช้ นอกเหนือจากยาที่ใช้ในโครงการวิจัย

6. ดำเนินการรวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องเพื่อนำมาวิเคราะห์ข้อมูล

7. อภิปราย สรุปและรายงานผลการวิจัย

ตารางที่ 3 รายละเอียดขั้นตอนกระบวนการวิจัยของอาสาสมัครในการวิจัย

รายละเอียดขั้นตอนการดำเนินการวิจัย	คัดเลือกอาสาสมัคร	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 6	สัปดาห์ที่ 12	สัปดาห์ที่ 18	สัปดาห์ที่ 22
กระบวนการเชิญชวนให้เข้าร่วมการวิจัย และขอคำยินยอม	✓					
ขั้นตอนเขียนอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย	✓					
สัมภาษณ์ ชักประวัติ และตรวจร่างกาย	✓		✓	✓	✓	✓
ทำการเจาะเลือดปริมาณ 15 ซีซี* เพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ						
Lipid profiles (LDL-C, TC, TG, HDL-C, TC/HDL-C และ LDL-C/HDL-C)	✓		✓	✓	✓	✓
Liver function tests (AST, ALT, ALP, total bilirubin และ direct bilirubin)	✓		✓	✓	✓	✓
Renal function tests (BUN, S _{Cr} และ eGFR)	✓		✓	✓	✓	✓
Complete blood count (WBC, RBC, Hb, HCT และ PLT)	✓		✓	✓	✓	✓
Fasting blood sugar (FBS)	✓		✓	✓	✓	✓
Creatine kinase (CK) [เฉพาะกรณีที่มีข้อบ่งชี้]			±	±	±	±
CD4, Viral load			±	±	±	±
เก็บปัสสาวะเพื่อตรวจการตั้งครรภ์ (เฉพาะอาสาสมัครเพศหญิงวัยเจริญพันธุ์)	✓		✓	✓	✓	✓
รับยาวิจัยพร้อมคำแนะนำการใช้ยาวิจัย		✓	✓	✓		
การนับเม็ดยา และการคืนยาวิจัย			✓	✓	✓	
การชี้แจงสิ้นสุดโครงการวิจัย						✓

*อาสาสมัครจำเป็นต้องงดอาหารและเครื่องดื่ม (ยกเว้นยาและน้ำเปล่า) อย่างน้อย 9-12 ชั่วโมง ก่อนวันนัดเจาะเลือด

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ผลหรือสถิติที่เลือกใช้ในการคำนวณ

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ Statistical Package for the Social Science (SPSS) โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่ $\alpha = 0.05$

1. สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) โดยรายงานเป็น ความถี่ (frequency) และร้อยละ (percentage) ใช้สำหรับข้อมูลชนิดจำแนกประเภท (categorical variable) และรายงานเป็น ค่าเฉลี่ย (mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) ใช้สำหรับข้อมูลชนิดต่อเนื่อง (continuous variable) โดยวิเคราะห์ข้อมูลดังนี้

1.1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย สิทธิการรักษา โรคและยาที่ใช้ร่วม

1.2 ข้อมูลเกี่ยวกับยาต้านเอชไอวี และยาลดระดับไขมันในเลือด ได้แก่ ชนิดของยา ความแรง และวิธีบริหารยา

1.3 ข้อมูลผลการทางห้องปฏิบัติการ ดังนี้

- Lipid profiles ได้แก่ LDL-C, TC, HDL-C, TG, ค่าสัดส่วน TC/HDL-C และค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C

- Liver function tests ได้แก่ AST, ALT, ALP, total bilirubin และ direct bilirubin

- Renal function tests ได้แก่ BUN, S_{Cr} และ eGFR (eGFR ได้จากการคำนวณด้วยสูตร CKD-EPI equation)

- Complete blood count ได้แก่ เม็ดเลือดขาว (WBC), เม็ดเลือดแดง (RBC), ฮีโมโกลบิน (Hb), ฮีมาโตคริต (HCT) และเกล็ดเลือด (PLT)

1.4 ข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา คือ อาการและอาการแสดงทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง

1.5 ข้อมูลเกี่ยวกับผลการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี ได้แก่ ระดับ CD4 และการตรวจหาปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือด

2. สถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistics) ใช้สถิติ paired t-test เพื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลดังนี้

2.1 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับ LDL-C ที่ลดลง ก่อนใช้ยา ezetimibe ในสัปดาห์แรก และหลังใช้ยา ezetimibe ในสัปดาห์ที่ 6, 12, 18 และสัปดาห์ที่ 22 เพื่อติดตามผลการรักษาของการนัดติดตามครั้งสุดท้าย (สัปดาห์ที่ 18 เป็นสัปดาห์สุดท้ายของการใช้ยาวิจัย)

2.2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ที่เปลี่ยนแปลงก่อนใช้ยา ezetimibe ในสัปดาห์แรก และหลังใช้ยา ezetimibe ในสัปดาห์ที่ 6, 12, 18 และสัปดาห์ที่ 22 เพื่อติดตามผลการรักษาของการนัดติดตามครั้งสุดท้าย (สัปดาห์ที่ 18 เป็นสัปดาห์สุดท้ายของการใช้ยาวิจัย)

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

ในการวิจัยนี้มีความจำเป็นต้องเก็บข้อมูลจากตัวผู้ป่วยเองและเวชระเบียนของผู้ป่วย ซึ่งอาจมีปัญหาในเรื่องการละเมิดสิทธิของผู้ป่วย ดังนั้นผู้วิจัยจะขออนุมัติด้านจริยธรรมจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัยสถาบันบำราศนราดูร ก่อนเข้าทำการวิจัย โดยวิเคราะห์ตามหลักจริยธรรมการวิจัยในคน 3 ข้อ ได้แก่

1. **หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)** โดยการขอความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย ในการนี้ผู้วิจัยตระหนักถึงสิทธิส่วนบุคคลของผู้ร่วมการวิจัย ในการที่จะเข้าร่วมการวิจัย หรือปฏิเสธการเข้าร่วมการวิจัย โดยก่อนการคัดผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย ผู้วิจัยได้อธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ขั้นตอนการเก็บรวบรวมข้อมูล ระยะเวลาในการวิจัย ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ ผลเสียที่อาจเกิดขึ้นของการเข้าร่วมการวิจัย และรายละเอียดอื่น ๆ ของโครงการวิจัย โดยไม่ปิดบังข้อมูล นอกจากนี้ผู้เข้าร่วมการวิจัยมีสิทธิบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยได้ตลอดเวลา โดยไม่จำเป็นต้องให้เหตุผลหรือคำอธิบาย ซึ่งจะไม่มีผลกระทบใด ๆ ต่อการรักษาพยาบาลในสถาบันบำราศนราดูร ข้อมูลของผู้เข้าร่วมการวิจัยจะถูกเก็บเป็นความลับ และในการนำเสนองานวิจัยจะไม่มี การนำเสนอข้อมูลในลักษณะที่เป็นส่วนตัว ซึ่งข้อมูลดังกล่าวจะมีเพียงผู้วิจัยเท่านั้นที่เป็นผู้นำมาใช้ได้ ทั้งนี้ผู้วิจัยได้ยื่นโครงการวิจัยเสนอต่อคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย สถาบันบำราศนราดูร เพื่อพิจารณาเห็นชอบ และจะดำเนินการวิจัยหลังจากโครงการวิจัยผ่านการพิจารณาด้านจริยธรรมแล้วเท่านั้น

วิธีการปกป้องความลับหรือข้อมูลส่วนตัวของอาสาสมัครที่เข้าร่วมวิจัย

วิธีการบันทึกข้อมูลส่วนตัว

- มีการบันทึกข้อมูลส่วนตัวของอาสาสมัครที่เข้าร่วมวิจัย โดยใช้รหัสแทนชื่อ-นามสกุล และข้อมูลส่วนตัวของอาสาสมัครที่เข้าร่วมวิจัย โดยไม่ระบุ ทั้งอักษรตัวแรกของชื่อ-นามสกุลและวันเดือนปีเกิด

- เป็นไฟล์อิเล็กทรอนิกส์

- บันทึกในรูปแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยของโครงการวิจัย (ภาคผนวก ฉ)

ผู้ที่สามารถเข้าถึงข้อมูลได้ วิธีการป้องกันบุคคลที่ไม่เกี่ยวข้องในการเข้าถึงข้อมูล ระยะเวลาในการเก็บข้อมูลไว้ และวิธีการทำลายข้อมูลเมื่อสิ้นสุดการวิจัย

- บันทึกไว้ในคอมพิวเตอร์ส่วนตัวที่มีรหัสป้องกันบุคคลอื่นไม่ให้อ่านได้

- เก็บเอกสาร/แผ่น CD ในตู้ที่มีกุญแจล็อก ทั้งนี้เฉพาะผู้วิจัยหลัก (นายแพทย์ วีรวัฒน์ มโนสุทธิ) และ ผู้ร่วมวิจัย (เภสัชกรกฤษฎา บุญทศ) เท่านั้นที่มีกุญแจ โดยจะเก็บเอกสารไว้ที่สถาบันบำราศนราดูร โดยที่ เก็บเอกสาร/แผ่น CD/ไฟล์ ไว้เป็นเวลา 1 ปี ภายหลังจากตีพิมพ์ผลงานวิจัย

หมายเหตุ ผู้ที่สามารถเข้าถึงข้อมูลของผู้เข้าร่วมการวิจัย ได้แก่

1. ผู้วิจัยหลัก (นายแพทย์วีรวัฒน์ มโนสุทธิ)
2. ผู้ร่วมวิจัย (เภสัชกรกฤษฎา บุญทศ)
3. คณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย และ/หรือ ผู้ให้ทุนวิจัย อาจเข้าถึงข้อมูลของผู้เข้าร่วมการวิจัยได้ ในกรณีเข้าตรวจสอบงานวิจัย

2. หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence/non-maleficence)

ประโยชน์ที่ผู้ป่วยได้รับโดยตรงจากการรักษาหรือวิจัย

ผู้ป่วยจะได้รับยา ezetimibe ที่อาจทำให้ผลการลดระดับไขมันชนิด LDL-C และผลการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงโดยรวมของผู้ป่วยดีขึ้น

ประโยชน์ที่ผู้ป่วยคนอื่น ๆ หรือชุมชนจะได้รับจากผลการศึกษา

ผลจากการวิจัยที่ได้จะเป็นประโยชน์ในการประกอบการตัดสินใจของแพทย์ในการพิจารณาเลือกใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดอย่างเหมาะสมสำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวีคนไทย ที่ได้รับยา

ต้านเอชไอวีในกลุ่มยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส ทั้งนี้เพื่อให้เกิดประโยชน์ด้านผลการรักษาและยังคงมีความปลอดภัยแก่ผู้ป่วย

ประโยชน์ที่ทางการแพทย์และการสาธารณสุขได้รับ

ผลการวิจัยที่ได้ อาจนำมาประยุกต์ใช้เป็นข้อมูลในการตัดสินใจของแพทย์เพื่อใช้ในการรักษาหรือนำมาใช้เป็นข้อมูลในการกำหนดหรือปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ติดเชื้อเอชไอวีในเวชปฏิบัติต่อไปในอนาคต

ผลเสียทางด้านร่างกาย

การเจาะเลือด ผู้ป่วยอาจได้รับความเสีงเล็กน้อยจากการเจาะเลือดเพื่อติดตามผลการรักษาภายหลังการเจาะเลือด ผู้ป่วยอาจจะรู้สึกเจ็บปวด บวมแดง ตรงตำแหน่งที่เจาะเลือด แต่อาการดังกล่าวจะหายไปภายใน 1-3 วัน ซึ่งในการเจาะเลือดนี้จะไม่ต่างไปจากการเจาะเลือดตามปกติที่ผู้ป่วยต้องเจาะเลือดก่อนพบแพทย์ก่อนที่ผู้ป่วยจะเข้าร่วมโครงการวิจัยแต่อย่างใด

อันตรายจากผลข้างเคียงของยา คือ อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้จากการใช้ยา ezetimibe เช่น ท้องเสีย ไอ ปวดเมื่อยตามร่างกาย แขน-ขา ปวดข้อ เมื่อยลำ คี้นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ปวดหัว มึนงง ตัวเหลือง ตาเหลือง หรือ มีอาการแพ้ยาเช่น ผื่นคัน ผื่นลมพิษ ปากบวม ตาบวม แต่เนื่องจากยา ezetimibe ที่ผู้ป่วยได้รับนี้ เป็นขนาดยาที่แนะนำตามปกติ อยู่ในระดับที่ปลอดภัย และในระหว่างที่ผู้ป่วยอยู่ในโครงการวิจัยนี้ จะมีการประเมินและติดตามความปลอดภัยของการใช้ยา ทุกครั้งที่นัดผู้ป่วยมาพบแพทย์ ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่มีสาเหตุที่แน่ชัดอันเนื่องมาจากโครงการวิจัย/การใช้ยาวิจัย ผู้ป่วยจะได้การดูแลรักษาตามมาตรฐาน/แนวทางการให้การรักษา โดยค่าใช้จ่ายกรณีผู้ป่วยได้รับบาดเจ็บจากการวิจัย/ผู้ให้ทุนวิจัย จะเป็นผู้รับผิดชอบเองทั้งหมด

ผลเสียทางด้านจิตใจ

เนื่องจากโครงการวิจัยนี้เป็นการวิจัยในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งเป็นภาวะที่ผู้ป่วยไม่ยอมเปิดเผยให้ผู้อื่นล่วงรู้ ผู้ป่วยอาจเกิดความเครียดหรือความอับอายจากการสอบถาม ชักประวัติการรักษา จึงอาจเกิดความเสีงต่อตัวผู้ป่วยเพียงเล็กน้อย คือความลับของผู้ป่วยอาจถูกเปิดเผย แต่ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของผู้ป่วยโดยในแบบบันทึกข้อมูลจะไม่มีตัวบ่งชี้ที่จะสามารถระบุถึงตัวผู้ป่วยได้

ผลเสียต่อฐานะทางการเงินและสถานะทางสังคมของผู้ป่วย/อาสาสมัคร

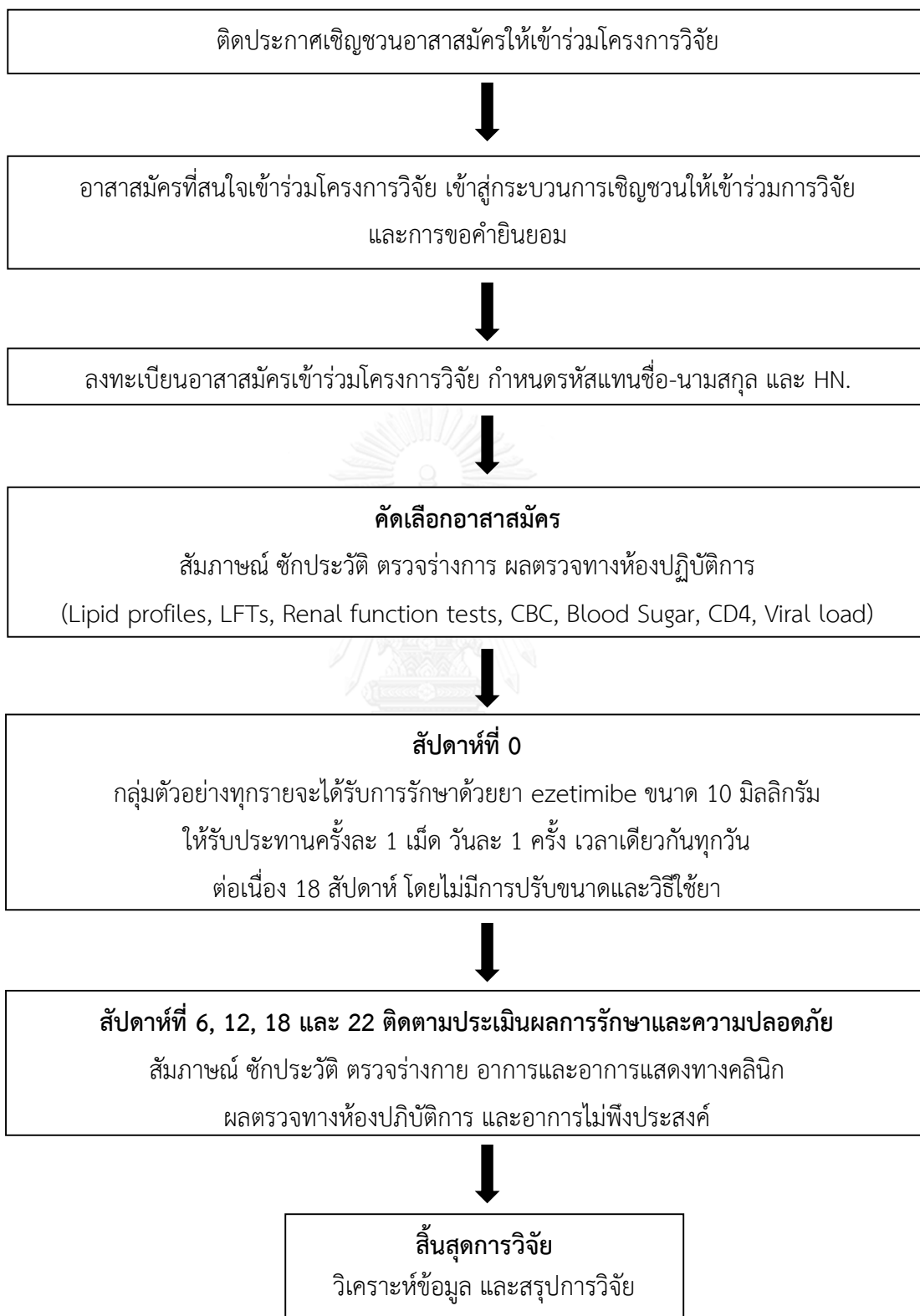
ในการร่วมโครงการวิจัยนี้ ผู้ป่วยอาจเสียเวลา ในการนี้จะมีค่าชดเชย ค่าเดินทางให้ผู้ป่วย ครั้งละ 200 บาทต่อราย รวมทั้งสิ้น 5 ครั้งต่อราย และทั้งนี้การนัดติดตามผลการรักษาจะทำตามที่ระบบในโครงการวิจัยนี้เท่านั้น

ผลเสียต่อสถานะทางสังคม การจ้างงาน ของผู้ป่วย/อาสาสมัคร การรับโทษทางกฎหมาย การสูญเสียสิทธิด้านประกันชีวิต ฯลฯ

การวิจัยนี้จะไม่ส่งผลเสียต่อสถานะทางสังคม หรือ การจ้างงานของผู้ป่วย ไม่มีผลทางกา
รับโทษทางกฎหมาย ไม่ก่อให้เกิดการสูญเสียสิทธิด้านการประกันชีวิตตามเดิมของผู้ป่วย หรือผลเสีย
ทางด้านกฎหมายอื่นใด

3. หลักความยุติธรรม (Justice) คือ มีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าและออกชัดเจน โดยก่อน
ดำเนินการวิจัยได้ยื่นโครงการวิจัยเสนอต่อคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย สถาบันบาราศ
นราดรุ เพื่อพิจารณาเห็นชอบ และผู้วิจัยจะดำเนินการวิจัยก็ต่อเมื่อโครงการวิจัยผ่านการพิจารณา
เห็นชอบจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย สถาบันบาราศนราดรุ และลงนามอนุมัติจากผู้มี
อำนาจแล้วเท่านั้น

แผนภูมิสรุปขั้นตอนการวิจัย



รูปที่ 1 ขั้นตอนการวิจัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผลการวิจัย แบ่งออกเป็น 7 หัวข้อ ดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย
2. ข้อมูลเกี่ยวกับชนิดของยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย
3. ข้อมูลระดับไขมันก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย
4. ข้อมูลประสิทธิภาพของการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่เดิม
5. ข้อมูลความปลอดภัยของการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่เดิม
6. ข้อมูลผลการรักษาตามระดับภูมิคุ้มกันและไวรัสวิทยา
7. ข้อมูลความสม่ำเสมอต่อเนื่องของการใช้ยา

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่ผ่านการคัดเลือกตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้างานวิจัยทั้งหมด 105 ราย แต่มีผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยทั้งหมด 37 ราย มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจนถึงสิ้นสุดงานวิจัยครบ 22 สัปดาห์ ทั้งสิ้น 32 ราย โดยผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 13.5) ที่ขอลถอนตัวออกจากโครงการวิจัย มีสาเหตุเนื่องจากผู้ป่วย 3 ราย ให้เหตุผลเรื่องความไม่สะดวกในการมาตรวจติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องจนครบ 22 สัปดาห์ได้ และผู้ป่วยอีก 2 ราย ขอลถอนตัวเนื่องจากผู้ป่วยเกิดความกังวลจากการใช้ยาวิจัย โดยผู้ป่วย 1 ราย ได้รับการวินิจฉัยภาวะตับอักเสบชนิด Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) ในระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัย ซึ่งอาจจะมีผลต่อการรักษาด้วยยา ezetimibe และผู้ป่วยเองเกิดความกังวลจึงขอลถอนตัวออกจากโครงการวิจัย และผู้ป่วยอีก 1 ราย ขอลถอนตัวเนื่องจากมีความกังวลเกี่ยวกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวิจัย ทั้งนี้ผู้ป่วยให้ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นภายหลังจากใช้ยา ezetimibe เป็นเวลา 2 วัน แล้วมีอาการมีไข้ต่ำ ครั่นเนื้อครั่นตัว และรู้สึกปวดเมื่อยตามตัว ผู้ป่วยเกิดความกังวล จึงหยุดยา และแจ้งผู้วิจัยทราบ ภายหลังจากผู้วิจัยทราบ ได้แนะนำให้ผู้ป่วยกลับมาตรวจร่างกายทันที พบว่า ผลการ ชักประวัติและตรวจร่างกายปกติ ค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้งระดับเอนไซม์ CK, AST และ ALT อยู่ในระดับ

ปกติ รวมถึงมีค่า liver function tests, renal function tests และ complete blood count อื่น ๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ผู้ป่วย 32 ราย ที่เข้าร่วมงานวิจัยจนครบ 22 สัปดาห์ แบ่งเป็นเพศหญิง 19 ราย (ร้อยละ 59.4) อายุเฉลี่ย เท่ากับ 48.2 ± 6.7 ปี (ช่วงอายุ 34 - 63 ปี) ดัชนีมวลกายเฉลี่ย เท่ากับ 22.0 ± 2.9 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้สิทธิการรักษาในโครงการ NAP (31 ราย คิดเป็นร้อยละ 96.9) และมีผู้ป่วยเพียง 1 ราย (ร้อยละ 3.1) เท่านั้นที่ใช้สิทธิข้าราชการ มีผู้ป่วยที่มีโรคร่วมอย่างอื่น คือ โรคความดันโลหิตสูง 5 ราย (ร้อยละ 15.2) ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม PIs เฉลี่ย เท่ากับ 8.7 ± 2.1 ปี สำหรับข้อมูลผลตรวจการติดตามด้านระดับภูมิคุ้มกันและไวรัสวิทยา ก่อน ใช้นยา ezetimibe ผู้ป่วยมีระดับ CD4 เฉลี่ย เท่ากับ 666 ± 246 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ร้อยละ ของ CD4 (%CD4) เฉลี่ย เท่ากับ ร้อยละ 25.8 ± 6.5 และมีจำนวนผู้ป่วยที่มีการตรวจพบระดับไวรัส ในกระแสเลือด น้อยกว่า 20 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร เท่ากับ 30 ราย (ร้อยละ 93.8) ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูล	ผลการศึกษา
เพศ	
- หญิง [ราย (ร้อยละ)]	19 (59.4)
- ชาย [ราย (ร้อยละ)]	13 (40.6)
สิทธิการรักษา	
- บัตรทอง, ประกันสังคม [โครงการ NAP] [ราย (ร้อยละ)]	31 (96.9)
- ข้าราชการ [ราย (ร้อยละ)]	1 (2.7)
โรคร่วมอื่น ๆ	
- ความดันโลหิตสูง [ราย (ร้อยละ)]	5 (13.5)
จำนวนผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือด น้อยกว่า 20 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร (undetectable) [ราย (ร้อยละ)]	30 (93.8)
อายุ (ปี) [ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน]	48.2 ± 6.7
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัมต่อตารางเมตร) [ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน]	22.0 ± 2.9
ระยะเวลาที่ผู้ป่วยใช้ยากลุ่ม PIs (ปี) [ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน]	8.7 ± 2.1
ระดับ CD4 (เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) [ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน]	666 ± 246
ร้อยละของ CD4 (ร้อยละ) [ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน]	25.8 ± 6.5

2. ข้อมูลเกี่ยวกับชนิดของยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย

ยาลดระดับไขมันในเลือด

รูปแบบของยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับนั้นเป็นการรักษาด้วยยากลุ่ม statins เพียงชนิดเดียว 18 ราย (ร้อยละ 56.3) โดยได้รับการรักษาด้วยยา atorvastatin เพียงชนิดเดียวทั้งหมด ในจำนวนนี้พบว่า ยา atorvastatin ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นรูปแบบที่มีการใช้มากที่สุด คือ 10 ราย (ร้อยละ 31.3) รองลงมา คือ ยา atorvastatin 40 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 18.8) และยา atorvastatin 10 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 6.2) ตามลำดับ ส่วนการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดที่เป็นรูปแบบการใช้ร่วมกันของยากลุ่ม statins ร่วมกับยากลุ่ม fibrates นั้น มีความหลากหลายและแตกต่างกันออกไป โดยในการศึกษานี้พบว่า มีผู้ป่วยใช้ยากลุ่ม statins ร่วมกับยา fenofibrate ในจำนวนที่เท่ากันกับการใช้ยากลุ่ม statins ร่วมกับยา gemfibrozil คือ รูปแบบละ 7 ราย (ร้อยละ 21.9) ซึ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดทั้ง 2 กลุ่มรวมกัน ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ มีการใช้ยา atorvastatin เป็นส่วนใหญ่ คือ 13 ราย (ร้อยละ 40.6) และขนาดของยา atorvastatin ที่ได้รับเป็นส่วนใหญ่ คือ 20 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 18.8) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 รูปแบบของยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย

รูปแบบการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด	จำนวน (ร้อยละ)
1. รูปแบบที่ใช้เฉพาะยากลุ่ม statins	18 (56.2)
Atorvastatin 10 มิลลิกรัมต่อวัน	2 (6.25)
Atorvastatin 20 มิลลิกรัมต่อวัน	10 (31.25)
Atorvastatin 40 มิลลิกรัมต่อวัน	6 (18.75)
2. รูปแบบที่ใช้ยากลุ่ม statins ร่วมกับยากลุ่ม fibrates	14 (43.8)
● Statins + fenofibrate	7 (21.91)
Atorvastatin 10 มิลลิกรัมต่อวัน + fenofibrate 160 มิลลิกรัมต่อวัน	1 (3.13)
Atorvastatin 20 มิลลิกรัมต่อวัน + fenofibrate 160 มิลลิกรัมต่อวัน	3 (9.39)
Atorvastatin 40 มิลลิกรัมต่อวัน + fenofibrate 160 มิลลิกรัมต่อวัน	1 (3.13)
Atorvastatin 40 มิลลิกรัมต่อวัน + fenofibrate 200 มิลลิกรัมต่อวัน	1 (3.13)
Rosuvastatin 5 มิลลิกรัมต่อวัน + fenofibrate 160 มิลลิกรัมต่อวัน	1 (3.13)
● Statins + gemfibrozil	7 (21.91)
Atorvastatin 10 มิลลิกรัมต่อวัน + gemfibrozil 300 มิลลิกรัมต่อวัน	1 (3.13)
Atorvastatin 10 มิลลิกรัมต่อวัน + gemfibrozil 600 มิลลิกรัมต่อวัน	1 (3.13)
Atorvastatin 10 มิลลิกรัมต่อวัน + gemfibrozil 1200 มิลลิกรัมต่อวัน	1 (3.13)
Atorvastatin 20 มิลลิกรัมต่อวัน + gemfibrozil 600 มิลลิกรัมต่อวัน	3 (9.39)
Atorvastatin 40 มิลลิกรัมต่อวัน + gemfibrozil 600 มิลลิกรัมต่อวัน	1 (3.13)

ยาด้านเอชไอวี (PIs-based)

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยสูตรยาด้านเอชไอวีที่ประกอบด้วยยากลุ่ม PIs แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มแรกที่ได้รับยาด้านเอชไอวีที่ประกอบด้วยยา lopinavir/ritonavir 30 ราย (ร้อยละ 93.8) และกลุ่มที่สองได้รับยาด้านเอชไอวีที่ประกอบด้วยยา atazanavir + ritonavir 2 ราย (ร้อยละ 6.2) เมื่อพิจารณาจากสูตรยาด้านเอชไอวีที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยาด้านเอชไอวีร่วมกัน 3 ชนิด, 2 ชนิด และชนิดเดียว จำนวน 17 ราย (ร้อยละ 53.1), 12 ราย (ร้อยละ

37.5) และ 3 ราย (ร้อยละ 9.4) ตามลำดับ โดยรายละเอียดรูปแบบยาต้านทานเอชไอวีที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 รูปแบบของยาต้านเอชไอวีที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย

รูปแบบการใช้ยาต้านเอชไอวี	จำนวน (ร้อยละ)
1. Lopinavir/ritonavir	30 (93.8)
● 2NRTIs + lopinavir/ritonavir	13 (40.66)
Lamivudine + zidovudine + lopinavir/ritonavir	5 (15.63)
Lamivudine + tenofovir + lopinavir/ritonavir	3 (9.39)
Lamivudine + abacavir + lopinavir/ritonavir	1 (3.13)
Lamivudine + stavudine + lopinavir/ritonavir	1 (3.13)
Zidovudine + tenofovir + lopinavir/ritonavir	2 (6.25)
Zidovudine + didanosine + lopinavir/ritonavir	1 (3.13)
● NRTIs + NNRTIs + lopinavir/ritonavir	3 (9.39)
Lamivudine + nevirapine + lopinavir/ritonavir	1 (3.13)
Lamivudine + efavirenz + lopinavir/ritonavir	1 (3.13)
Lamivudine + etravirine + lopinavir/ritonavir	1 (3.13)
● NRTIs + lopinavir/ritonavir	6 (18.75)
Lamivudine + lopinavir/ritonavir	6 (18.75)
● NNRTIs + lopinavir/ritonavir	5 (15.63)
Nevirapine + lopinavir/ritonavir	2 (6.25)
Efavirenz + lopinavir/ritonavir	2 (6.25)
Etravirine + lopinavir/ritonavir	1 (3.13)
● Lopinavir/ritonavir (monotherapy)	3 (9.39)
Lopinavir/ritonavir	3 (9.39)
2. Atazanavir + ritonavir	2 (6.26)
● 2NRTIs + atazanavir + ritonavir	1 (3.13)
Lamivudine + stavudine + atazanavir + ritonavir	1 (3.13)
● NNRTIs + atazanavir + ritonavir	1 (3.13)
Etravirine + atazanavir + ritonavir	1 (3.13)

3. ข้อมูลระดับไขมันก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้อมูลระดับไขมันของผู้ป่วย 32 ราย ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย พบว่า ผู้ป่วยทุกรายมีค่าระดับไขมันในเลือดชนิด LDL-C, TC และ TG สูงกว่าเกณฑ์เป้าหมายของการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงตามแนวทางการรักษาของ NCEP/ATP III ^[13, 14] และแนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ติดเชื้อเอชไอวีของสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย ^[11] โดยเมื่อพิจารณาข้อมูลระดับไขมันเฉลี่ยของผู้ป่วยก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย พบว่า มีค่าระดับไขมัน LDL-C เฉลี่ย เท่ากับ 165.4 ± 26.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับ TC เฉลี่ย เท่ากับ 238.2 ± 34.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับ HDL-C เฉลี่ย เท่ากับ 57.3 ± 13.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับ TG เฉลี่ย เท่ากับ 273.3 ± 106 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่าสัดส่วน TC/HDL-C เฉลี่ย เท่ากับ 4.4 ± 1.3 และค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C เฉลี่ย เท่ากับ 3.1 ± 1 รายละเอียดข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ค่าระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยก่อนเข้าโครงการวิจัย

ค่าระดับไขมันในเลือด	ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
- LDL-C (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	165.4 ± 26.8
- Total cholesterol (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	238.2 ± 34.6
- HDL-C (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	57.3 ± 13.5
- Triglycerides (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	273.3 ± 106
- TC/HDL-C	4.4 ± 1.3
- LDL-C/HDL-C	3.1 ± 1

4. ข้อมูลประสิทธิภาพของการใช้ยา ezetimibe ในระยะสั้นร่วมกับยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่เดิม

หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาเพิ่มเติมด้วยยา ezetimibe ร่วมกับยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่เดิมเป็นระยะเวลาทั้งสิ้น 18 สัปดาห์ โดยทำการตรวจวัดระดับไขมันในเลือดในสัปดาห์ที่ 6, 12, 18 และสัปดาห์ที่ 22 ซึ่งเป็นระยะเวลาหลังจากที่ผู้ป่วยหยุดรับประทานยา ezetimibe นาน 4 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลระดับไขมันในเลือดก่อนและหลังใช้ยา ezetimibe ในสัปดาห์ที่ 6, 12 และสัปดาห์ที่ 18 พบว่า ผู้ป่วยมีแนวโน้มค่าระดับ LDL-C, TC, TG, ค่าสัดส่วน TC/HDL-C และค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C เฉลี่ยที่ลดลงจากก่อนใช้ยา ezetimibe อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นระดับ HDL-C ที่มี

ค่าเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ข้อมูลรายละเอียดการเปรียบเทียบระดับไขมันในเลือดก่อนและหลังใช้ยา ezetimibe ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 เปรียบเทียบระดับไขมันในเลือดก่อนและหลังใช้ยา ezetimibe

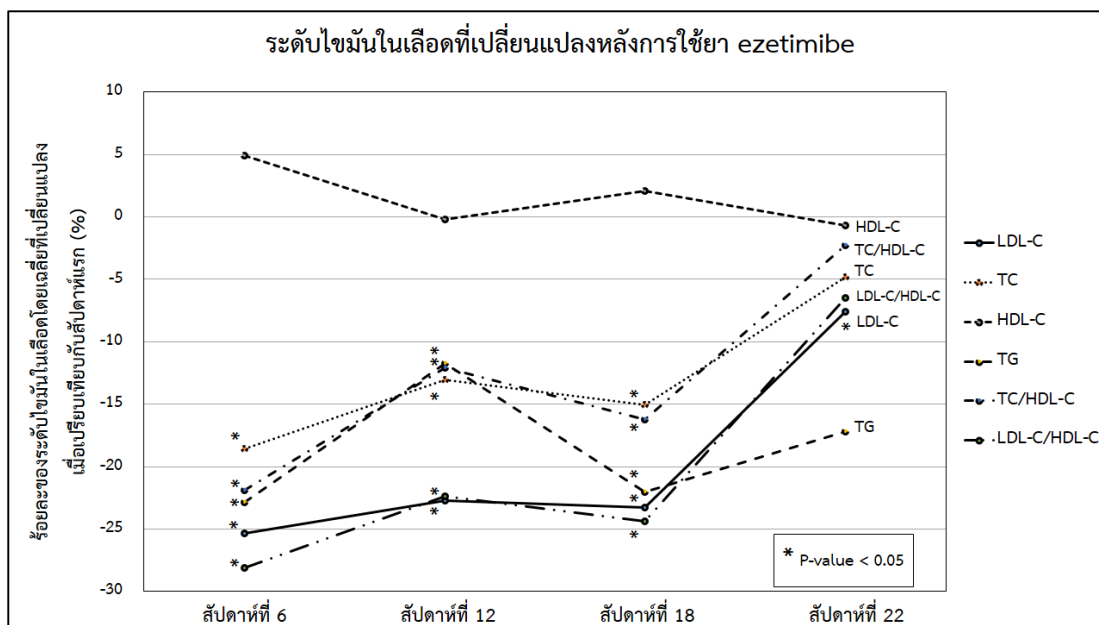
ค่าระดับไขมันในเลือด	ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ร้อยละโดยเฉลี่ย ที่เปลี่ยนแปลง เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก*	P-Value
LDL-C (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)			
สัปดาห์ที่ 0	165.4 ± 26.8	-	-
สัปดาห์ที่ 6	123.5 ± 31.2	- 25.4	< 0.001 [†]
สัปดาห์ที่ 12	127.8 ± 32.2	- 22.8	< 0.001 [†]
สัปดาห์ที่ 18	126.8 ± 32.7	- 23.3	< 0.001 [†]
สัปดาห์ที่ 22	152.9 ± 34.7	- 7.6	0.045 [†]
TC (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)			
สัปดาห์ที่ 0	238.2 ± 34.6	-	-
สัปดาห์ที่ 6	193.9 ± 35.6	- 18.6	< 0.001 [†]
สัปดาห์ที่ 12	207.1 ± 35.4	- 13.1	< 0.001 [†]
สัปดาห์ที่ 18	202.4 ± 38.7	- 15.0	< 0.001 [†]
สัปดาห์ที่ 22	226.7 ± 35.3	- 4.8	0.069
HDL-C (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)			
สัปดาห์ที่ 0	57.3 ± 13.5	-	-
สัปดาห์ที่ 6	60.2 ± 19.6	+ 4.9	0.157
สัปดาห์ที่ 12	57.2 ± 15.4	- 0.2	0.478
สัปดาห์ที่ 18	58.5 ± 15.0	+ 2.1	0.288
สัปดาห์ที่ 22	56.9 ± 13.9	- 0.7	0.417

* + = เพิ่มขึ้น, - = ลดลง, † = P-Value < 0.05

ตารางที่ 8 เปรียบเทียบระดับไขมันในเลือดก่อนและหลังใช้ยา ezetimibe (ต่อ)

ค่าระดับไขมันในเลือด	ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ร้อยละโดยเฉลี่ย ที่เปลี่ยนแปลง เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก*	P-Value
TG (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)			
สัปดาห์ที่ 0	273.3 \pm 106.0	-	-
สัปดาห์ที่ 6	210.8 \pm 68.4	- 22.9	< 0.001 [†]
สัปดาห์ที่ 12	241.2 \pm 101.1	- 11.8	0.031 [†]
สัปดาห์ที่ 18	213 \pm 81.3	- 22.1	< 0.001 [†]
สัปดาห์ที่ 22	226.3 \pm 83.8	- 17.2	0.007 [†]
TC/HDL-C			
สัปดาห์ที่ 0	4.4 \pm 1.3	-	-
สัปดาห์ที่ 6	3.4 \pm 0.9	- 21.9	< 0.001 [†]
สัปดาห์ที่ 12	3.9 \pm 1.2	- 12.1	0.009 [†]
สัปดาห์ที่ 18	3.7 \pm 1.1	- 16.2	0.002 [†]
สัปดาห์ที่ 22	4.3 \pm 1.4	- 2.3	0.314
LDL-C/HDL-C			
สัปดาห์ที่ 0	3.1 \pm 1.0	-	-
สัปดาห์ที่ 6	2.2 \pm 0.8	- 28.1	< 0.001 [†]
สัปดาห์ที่ 12	2.4 \pm 0.9	- 22.4	< 0.001 [†]
สัปดาห์ที่ 18	2.3 \pm 0.9	- 24.4	< 0.001 [†]
สัปดาห์ที่ 22	2.9 \pm 1.2	- 6.5	0.218

* + = เพิ่มขึ้น, - = ลดลง, † = P-Value < 0.05



รูปที่ 2 ร้อยละโดยเฉลี่ยของระดับไขมันในเลือดที่เปลี่ยนแปลงเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบร้อยละโดยเฉลี่ยของระดับไขมันในเลือดที่เปลี่ยนแปลงเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรกก่อนผู้ป่วยใช้ยา ezetimibe ดังแสดงในรูปที่ 2 พบว่า ในสัปดาห์ที่ 6 ผู้ป่วยมีระดับ LDL-C, TC, TG, ค่าสัดส่วน TC/LDL-C และค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C ลดลงเมื่อเทียบกับสัปดาห์แรก เท่ากับร้อยละ 25.4 ($P < 0.001$), 18.6 ($P < 0.001$), 22.9 ($P < 0.001$), 21.9 ($P < 0.001$) และ 28.1 ($P < 0.001$) ตามลำดับ ในสัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยมีระดับ LDL-C, TC, TG, ค่าสัดส่วน TC/LDL-C และค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C ลดลงเมื่อเทียบกับสัปดาห์แรก เท่ากับร้อยละ 22.8 ($P < 0.001$), 13.1 ($P < 0.001$), 11.8 ($P = 0.031$), 12.1 ($P = 0.009$) และ 22.4 ($P < 0.001$) ตามลำดับ และในสัปดาห์ที่ 18 ผู้ป่วยมีระดับ LDL-C, TC, TG, ค่าสัดส่วน TC/LDL-C และค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C ลดลงเมื่อเทียบกับสัปดาห์แรก เท่ากับร้อยละ 23.3 ($P < 0.001$), 15.0 ($P < 0.001$), 22.1 ($P < 0.001$), 16.2 ($P < 0.001$) และ 24.4 ($P < 0.001$) ตามลำดับ ทั้งนี้พบว่า ร้อยละโดยเฉลี่ยของ LDL-C, TC, TG, ค่าสัดส่วน TC/LDL-C และค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C มีการเปลี่ยนแปลงลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกช่วงสัปดาห์ที่ทำการติดตามผู้ป่วย สำหรับ ระดับ HDL-C นั้น มีค่าเฉลี่ยเพิ่มขึ้น ในสัปดาห์ที่ 6 และสัปดาห์ที่ 12 เท่ากับ ร้อยละ 4.9 ($P = 0.157$) และ 2.1 ($P = 0.288$) ตามลำดับ แต่กลับมีค่าเฉลี่ยลดลงในสัปดาห์ที่ 12 เท่ากับ ร้อยละ 0.2 ($P = 0.478$) แต่ทั้งนี้ การเปลี่ยนแปลงของระดับ HDL-C ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ในระหว่างการติดตามผู้ป่วยตลอดระยะเวลา 18 สัปดาห์ ที่มีการใช้ยา ezetimibe พบว่า มีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C ลดลงมาจนถึงเป้าหมายของการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงตามเกณฑ์ของ NCEP/ATP III (LDL-C \leq 130 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) ที่ใกล้เคียงกันในแต่ละช่วงของการติดตามผลการรักษา คือ ในสัปดาห์ที่ 6 มี 19 ราย (ร้อยละ 59.4) สัปดาห์ที่ 12 มี 21 ราย (ร้อยละ 65.6) และ สัปดาห์ที่ 18 มี 18 ราย (ร้อยละ 56.3) ตามลำดับ

เมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อย เพื่อทำการเปรียบเทียบระดับไขมันในเลือดภายหลังจากที่ผู้ป่วยหยุดใช้ยา ezetimibe ไปแล้วเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ (ช่วงที่หยุดใช้ยา ezetimibe เพื่อขจัดยา ezetimibe ออกจากร่างกาย ระหว่างสัปดาห์ที่ 18 และสัปดาห์ที่ 22; washout period) พบว่า ค่าระดับไขมันในเลือดทุกชนิดเริ่มกลับเข้าสู่ภาวะปกติตามเดิมหรือใกล้เคียงค่าเริ่มต้นก่อนการรักษา โดยจะพบว่า มีค่าเฉลี่ยของระดับไขมันในเลือดแต่ละชนิด ในสัปดาห์ที่ 22 ใกล้เคียงกับสัปดาห์แรกก่อนเริ่มใช้ยา ezetimibe ข้อมูลเปรียบเทียบระดับไขมันในเลือดสัปดาห์ที่ 18 และสัปดาห์ที่ 22 ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 เปรียบเทียบระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยระหว่างสัปดาห์ที่ 18 และสัปดาห์ที่ 22

ค่าระดับไขมันในเลือด	ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ร้อยละโดยเฉลี่ย ที่เปลี่ยนแปลง*	P-Value
LDL-C (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)			
สัปดาห์ที่ 18	126.8 ± 32.7	-	-
สัปดาห์ที่ 22	152.9 ± 34.7	+ 26.1	< 0.001 [†]
TC (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)			
สัปดาห์ที่ 18	202.4 ± 38.7	-	-
สัปดาห์ที่ 22	226.7 ± 35.3	+ 24.3	< 0.001 [†]
HDL-C (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)			
สัปดาห์ที่ 18	58.5 ± 15.0	-	-
สัปดาห์ที่ 22	56.9 ± 13.9	- 1.6	0.143
TG (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)			
สัปดาห์ที่ 18	213 ± 81.3	-	-
สัปดาห์ที่ 22	226.3 ± 83.8	+ 13.3	0.169
TC/HDL-C			
สัปดาห์ที่ 18	3.7 ± 1.1	-	-
สัปดาห์ที่ 22	4.3 ± 1.4	+ 0.6	< 0.001 [†]
LDL-C/HDL-C			
สัปดาห์ที่ 18	2.3 ± 0.9	-	-
สัปดาห์ที่ 22	2.9 ± 1.2	+ 0.6	< 0.001 [†]

* + = เพิ่มขึ้น, - = ลดลง, [†] = P-Value < 0.05

เมื่อทำการเปรียบเทียบการประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ของผู้ป่วยทั้ง 32 ราย ด้วยสมการการทำนายของ Framingham 10-year risk score ก่อนและหลังจากที่ผู้ป่วยใช้ยา ezetimibe พบว่า ผู้ป่วยมีค่าคะแนนความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยเฉลี่ย ลดลงจากร้อยละ 6.9 ± 5.5 เป็นร้อยละ 5.1 ± 3.5 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value < 0.001) และเมื่อประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วยค่าสัดส่วน TC/HDL-C และค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C ควบคู่กันไปด้วย พบว่า ค่าสัดส่วน TC/HDL-C ในเพศชาย และในเพศ

หญิง ลดลงจาก 4.5 ± 1.2 เป็น 3.7 ± 1.3 ($P = 0.04$) และจาก 4.3 ± 1.4 เป็น 3.6 ± 1.0 ($P = 0.006$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตามลำดับ และค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C ในเพศชาย และในเพศหญิง ลดลงจาก 3.2 ± 0.9 เป็น 2.4 ± 0.9 ($P = 0.009$) และจาก 3.0 ± 1.1 เป็น 2.3 ± 0.8 ($P = 0.002$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตามลำดับ เช่นเดียวกัน โดยเกณฑ์การประเมินด้วยค่าสัดส่วนของระดับไขมันทั้งสองชนิดนี้จะมีความแตกต่างกันออกไปและขึ้นกับเพศของผู้ป่วยด้วย (ภาคผนวก ข) สำหรับข้อมูลเปรียบเทียบการประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อนและหลังใช้ยา ezetimibe ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 เปรียบเทียบการประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อนและหลังใช้ยา ezetimibe

ข้อมูล	ก่อนใช้ยา ezetimibe (สัปดาห์แรก)	หลังใช้ยา ezetimibe (สัปดาห์ที่ 18)	P-value
CVD Framingham 10-year risk score (ร้อยละโดยเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	6.9 ± 5.5	5.1 ± 3.5	$< 0.001^*$
ค่าสัดส่วน TC/HDL-C ในผู้ป่วยเพศชาย (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	4.5 ± 1.2	3.7 ± 1.3	0.04^*
ค่าสัดส่วน TC/HDL-C ในผู้ป่วยเพศหญิง (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	4.3 ± 1.4	3.6 ± 1.0	0.006^*
ค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C ในผู้ป่วยเพศชาย (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	3.2 ± 0.9	2.4 ± 0.9	0.009^*
ค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C ในผู้ป่วยเพศหญิง (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	3.0 ± 1.1	2.3 ± 0.8	0.002^*

* P-value < 0.05

5. ข้อมูลความปลอดภัยของการใช้ยา ezetimibe ในระยะสั้นร่วมกับยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่เดิม

หลังจากที่ผู้ป่วยใช้ยา ezetimibe เป็นระยะเวลาทั้งสิ้น 18 สัปดาห์ และมีการหยุดใช้ยา ezetimibe เป็นเวลา 4 สัปดาห์ต่อจากนั้น เพื่อติดตามความปลอดภัยของผู้ป่วยจากอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ezetimibe ในผู้ป่วยทั้ง 32 ราย ที่อยู่ในโครงการวิจัยจนครบ 22 สัปดาห์ ไม่พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยาที่ผู้ป่วยได้รับ และเมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งชี้ถึงความปลอดภัยในการใช้ยา (ได้แก่ liver function tests, renal function tests และ complete blood count) ระหว่างก่อนและหลังใช้ยา ezetimibe พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกช่วงสัปดาห์ที่ทำการติดตามผู้ป่วย ดังแสดงในตารางที่ 11

อย่างไรก็ตาม ในการศึกษานี้มีผู้ป่วย 1 ราย ที่ให้ข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นภายหลังจากใช้ยา ezetimibe ไป 2 วัน ผู้ป่วยหยุดรับประทานยา และแจ้งผู้วิจัยทราบทันที ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ที่ได้จากการสัมภาษณ์ซักประวัติผู้ป่วย ได้แก่ มีไข้ต่ำ ครั่นเนื้อครั่นตัว และรู้สึกปวดเมื่อยตามตัว ผู้ป่วยเกิดความกังวล หยุดใช้ยา ezetimibe ทันที และแจ้งผู้วิจัยทราบ ภายหลังจากผู้วิจัยทราบ ได้แนะนำให้ผู้ป่วยกลับมาตรวจร่างกายทันที พบว่า ผลการตรวจร่างกายปกติ ค่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอยู่ในระดับปกติ ทั้งระดับเอนไซม์ CK, AST และ ALT อยู่ในระดับปกติ รวมถึง มีระดับ liver function tests, renal function tests และ complete blood count อยู่ในระดับปกติ

ตารางที่ 11 เปรียบเทียบค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนและหลังใช้ยา ezetimibe ตั้งแต่เริ่มการศึกษาจนครบสัปดาห์ที่ 22

ค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (หน่วย, ค่าปกติ*)	ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน								
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 6	P-Value	สัปดาห์ที่ 12	P-Value	สัปดาห์ที่ 18	P-Value	สัปดาห์ที่ 22	P-Value
Liver function tests									
Total bilirubin (g/dL, 0 – 1)	0.73 ± 0.38	0.78 ± 0.42	1.000	0.74 ± 0.62	1.000	0.77 ± 0.58	1.000	0.77 ± 0.62	1.000
Direct bilirubin (mg/dL, 0 – 0.2)	0.27 ± 0.12	0.29 ± 0.12	1.000	0.25 ± 0.12	1.000	0.29 ± 0.12	1.000	0.27 ± 0.13	1.000
Alkaline Phosphatase (U/L, 35 – 104)	76.1 ± 22.0	72.4 ± 22.7	0.480	75.6 ± 22.3	1.000	73.3 ± 19.8	1.000	78.1 ± 24.5	1.000
AST (U/L, 0 – 31)	23.1 ± 5.3	24.8 ± 9.5	1.000	24.5 ± 6.0	1.000	23.7 ± 6.6	1.000	23.8 ± 6.3	1.000
ALT (U/L, 0 – 31)	23 ± 9.9	24.3 ± 12.4	1.000	23.6 ± 10.1	1.000	22.3 ± 8.6	1.000	23.4 ± 10.2	1.000

*ค่าปกติ อ้างอิงจากสถาบันบำราศนราดูร

ตารางที่ 11 เปรียบเทียบค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนและหลังใช้ยา ezetimibe ตั้งแต่เริ่มการศึกษาจนครบสัปดาห์ที่ 22 (ต่อ)

ค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (หน่วย, ค่าปกติ*)	ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน								
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 6	P-Value	สัปดาห์ที่ 12	P-Value	สัปดาห์ที่ 18	P-Value	สัปดาห์ที่ 22	P-Value
Renal function tests									
BUN (mg/dL, 7 - 20)	12.7 ± 3.9	12.4 ± 3.8	1.000	12.9 ± 3.7	1.000	13.5 ± 3.5	1.000	13.5 ± 4.0	1.000
S _{cr} (mg/dL, 0.5 - 0.9)	0.9 ± 0.7	0.8 ± 0.2	1.000	0.8 ± 0.2	1.000	0.8 ± 0.2	1.000	0.8 ± 0.2	1.000
eGFR** (mL/min/1.73 m ² , > 45)	96.3 ± 16.9	96.4 ± 17.4	1.000	95.9 ± 18.1	1.000	93.4 ± 18.5	1.000	93.0 ± 18.7	0.113

* ค่าปกติ อ้างอิงจากสถาบันบำบัดคนราตุร

** eGFR ต้องไม่ต่ำกว่า 45 mL/min/1.73 m² หรือ ประเมินการทำงานของไตแล้ว พบว่า ไม่มากกว่า CKD Stage 3B

ตารางที่ 11 เปรียบเทียบค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนและหลังใช้ยา ezetimibe ตั้งแต่เริ่มการศึกษาจนครบสัปดาห์ที่ 22 (ต่อ)

ค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (หน่วย, ค่าปกติ*)	ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน									
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 6	P-Value	สัปดาห์ที่ 12	P-Value	สัปดาห์ที่ 18	P-Value	สัปดาห์ที่ 22	P-Value	
Complete blood count										
WBC (x10 ³ /μL, 4.5 - 8)	7.3 ± 1.7	7.5 ± 1.9	1.000	7.2 ± 1.4	1.000	7.2 ± 1.7	1.000	7.7 ± 1.6	1.000	
RBC (x10 ⁶ /μL, 3.7 - 5)	4.2 ± 0.6	4.2 ± 0.8	1.000	4.1 ± 0.6	1.000	4.1 ± 0.7	1.000	4.1 ± 0.6	1.000	
Hb (g/dL, 11 - 14)	12.9 ± 1.6	12.6 ± 2.6	1.000	12.7 ± 1.6	1.000	12.6 ± 1.6	1.000	12.6 ± 1.7	1.000	
HCT (% , 35 - 41)	39.3 ± 4.2	39.6 ± 4.0	1.000	38.9 ± 4.5	1.000	38.4 ± 4.5	1.000	38.2 ± 4.4	0.867	
PLT (x10 ³ /μL, 140 - 400)	267.6 ± 64.6	270.3 ± 54.8	1.000	259.2 ± 61.3	1.000	265.1 ± 58.0	1.000	273.5 ± 61.2	1.000	

* ค่าปกติ อ้างอิงจากสถาบันบำราศนราดูร

6. ข้อมูลผลการรักษาตามระดับภูมิคุ้มกันและไวรัสวิทยา

ข้อมูลเกี่ยวกับผลการรักษาตามระดับภูมิคุ้มกัน เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาเพิ่มเติมด้วยยา ezetimibe เป็นระยะเวลา 18 สัปดาห์ ร่วมกับยาต้านเอชไอวีและยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยใช้อยู่เดิม พบว่า ในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาเพิ่มเติมด้วยยา ezetimibe นั้น ผู้ป่วยมีระดับ CD4 เพิ่มขึ้น จาก 666 ± 247 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร เป็น 731 ± 225 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P\text{-value} = 0.019$), มีค่าร้อยละของ CD4 (%CD4) เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 25.8 ± 6.5 เป็นร้อยละ 27.3 ± 6.2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P\text{-value} < 0.001$) ส่วนข้อมูลผลการรักษาตามไวรัสวิทยา พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ 30 ราย (ร้อยละ 93.8) มีปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดน้อยกว่า 20 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร มีเพียงผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 6.2) ที่มีปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 20 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลจำนวนผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดก่อนและหลังใช้ยา ezetimibe พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับข้อมูลเปรียบเทียบผลการรักษาตามระดับภูมิคุ้มกันและไวรัสวิทยาก่อนและหลังใช้ยา ezetimibe ดังแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 เปรียบเทียบผลการรักษาตามระดับภูมิคุ้มกันและไวรัสวิทยาก่อนและหลังใช้ยา ezetimibe

ค่าการติดตามผลการรักษา ตามระดับภูมิคุ้มกันและไวรัสวิทยา (หน่วย)	ก่อนใช้ยา ezetimibe	หลังใช้ยา ezetimibe	P-Value
ระดับ CD4 (เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	666 ± 247	731 ± 225	0.019*
ร้อยละของ CD4 (ร้อยละ \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	25.8 ± 6.5	27.3 ± 6.2	< 0.001*
จำนวนผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือด			
- มากกว่าหรือเท่ากับ 20 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร (ราย, ร้อยละ)	2 (6.2)	2 (6.2)	1.000
- น้อยกว่า 20 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร (ราย, ร้อยละ)	30 (93.8)	30 (93.8)	1.000

* P-Value < 0.05

7. ข้อมูลความสม่ำเสมอต่อเนื่องในการใช้ยา

งานวิจัยนี้ทำการประเมินความสม่ำเสมอต่อเนื่องในการใช้ยา (medication adherence) ของผู้ป่วยด้วยวิธีการนับเม็ดยาในทุกครั้งที่แพทย์นัดผู้ป่วยกลับมารับยาต่อเนื่อง โดยเกณฑ์ในการประเมินความสม่ำเสมอต่อเนื่องในการใช้ยาของผู้ป่วยในการวิจัยนี้ คือ ผู้ป่วยต้องไม่ลืมรับประทานยา หรือผู้ป่วยสามารถรับประทานยาได้ทันทีภายในเวลาไม่เกิน 1 ชั่วโมง ในกรณีที่รับประทานยาล่าช้า หรือเร็วกว่าเวลาที่รับประทานยาตามปกติ สำหรับข้อมูลความสม่ำเสมอต่อเนื่องในการใช้ยาของผู้ป่วย พบว่า ผู้ป่วยทั้ง 32 ราย มีความสม่ำเสมอต่อเนื่องในการใช้ยาในระหว่างที่ดำเนินการวิจัย ร้อยละ 100 (% adherence = 100) ทั้งยาด้านเอชไอวี, ยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยใช้อยู่ในปัจจุบัน และยา ezetimibe ข้อมูลรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 13

ตารางที่ 13 ข้อมูลความสม่ำเสมอต่อเนื่องในการใช้ยา

รายการยา	ความต่อเนื่องในการใช้ยา (ร้อยละโดยเฉลี่ย)				
	สัปดาห์ที่ 6	สัปดาห์ที่ 12	สัปดาห์ที่ 18	สัปดาห์ที่ 22*	ค่าเฉลี่ย
ยาด้านเอชไอวี	100	100	100	100	100
ยาลดระดับไขมัน ในเลือดที่ผู้ป่วย ใช้อยู่ในปัจจุบัน	100	100	100	100	100
ยา ezetimibe	100	100	100	-	100
ค่าเฉลี่ยรวม	100	100	100	100	100

* สัปดาห์ที่ 22 จะมีข้อมูลเฉพาะยาด้านเอชไอวีและยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยใช้อยู่ในปัจจุบัน

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

ผลการศึกษาในส่วนข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย การวิจัยนี้มีผู้ป่วยที่เป็นอาสาสมัครอยู่ในการศึกษาจนครบระยะเวลาในการศึกษา จำนวน 32 ราย ซึ่งมากกว่าในการศึกษาของ Negrodo และคณะ^[28] และการศึกษาของ Berg-Wolf และคณะ^[30] ที่ทั้งสองการศึกษามีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาเท่ากับคือ 20 ราย และ 19 ราย ตามลำดับ ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ เป็นเพศหญิง 19 ราย (ร้อยละ 59.4) ซึ่งตรงกันข้ามกับการศึกษาของ Negrodo และคณะ^[28] และในการศึกษาของ Berg-Wolf และคณะ^[30] ที่มีผู้ป่วยเพศชายเป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 68.4 และ 60 ตามลำดับ) อายุเฉลี่ย 48.2 ± 6.7 ปี ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 49 ± 8.5 ปี ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Berg-Wolf และคณะ^[30] แต่แตกต่างจากการศึกษาของ Negrodo และคณะ^[28] เล็กน้อย ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 43 ± 9 ปี ผู้ป่วยมีระดับ CD4 เฉลี่ยเท่ากับ 666 ± 246 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ร้อยละของ CD4 (%CD4) เฉลี่ย เท่ากับ ร้อยละ 25.8 ± 6.5 และมีจำนวนผู้ป่วยที่มีการตรวจพบระดับไวรัสในกระแสเลือดน้อยกว่า 20 ก๊อบปีต่อมิลลิลิตร เท่ากับ 30 ราย (ร้อยละ 93.8) ซึ่งค่าผลตรวจด้านระดับภูมิคุ้มกันและไวรัสวิทยาของผู้ป่วยในการศึกษานี้มีค่าที่ค่อนข้างสูงกว่าในการศึกษาก่อนหน้านี้ เนื่องจากในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย ได้มีการกำหนดเกณฑ์การคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่มีค่าระดับ CD4 มากกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และจากข้อมูลระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls 8.7 ± 2.1 ปี แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีประสบการณ์ในการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีและน่าจะผ่านการปรับสูตรยาต้านเอชไอวี เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพมาแล้ว จึงให้ผลการรักษาด้านระดับภูมิคุ้มกันและไวรัสวิทยาสูงกว่าในการศึกษาอื่นก่อนหน้านี้

ในการศึกษานี้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยา atorvastatin โดยแบ่งตามรูปแบบเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา atorvastatin เพียงชนิดเดียว และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา atorvastatin ร่วมกับยากลุ่ม fibrates ซึ่งแตกต่างจากข้อมูลรูปแบบการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับในการศึกษาของ Negrodo และคณะ^[28] หรือการศึกษาของ Berg-Wolf และคณะ^[30] ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยา pravastatin ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน จึงส่งผลทำให้ความสามารถในการควบคุมระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยที่มีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา

สำหรับรูปแบบการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ในการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา lopinavir/ritonavir 30 ราย (ร้อยละ 93.8) และได้รับการรักษาด้วยยา atazanavir+ritonavir เพียง 2 ราย (ร้อยละ 6.2) ทั้งนี้เนื่องจากในประเทศไทย ยา lopinavir/ritonavir นั้นสามารถผลิตได้โดยองค์การเภสัชกรรม เป็นยาสามัญที่มีราคาถูกกว่ายาต้นแบบมาก และบรรจุอยู่ในแผนการรักษาโครงการ NAP ผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงสามารถเข้าถึงยา lopinavir/ritonavir ได้มากกว่ายา atazanavir ซึ่งยังคงมีเฉพาะยาต้นแบบและมีราคาสูง จึงทำให้มีข้อจำกัดในการใช้ยา atazanavir ประกอบกับผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยา lopinavir/ritonavir เฉลี่ยนาน 8.7 ปี ซึ่งยานี้มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระยะยาวที่สำคัญ คือ ทำให้มีระดับไขมันในเลือดสูงได้มากกว่ายาในกลุ่ม PIs ชนิดอื่น ๆ [6-10] จึงทำให้ผู้ป่วยมีระดับไขมันในเลือดที่สูงผิดปกติก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย นอกจากนี้ อีกเหตุผลสำคัญที่ทำให้มีการใช้ยา lopinavir/ritonavir มากกว่ายาในกลุ่ม PIs ชนิดอื่น สืบเนื่องจากคำแนะนำของแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ แห่งประเทศไทย พ.ศ.2557 ได้ให้คำแนะนำว่า หากผู้ป่วยเกิดความล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาในกลุ่ม NNRTIs แล้ว ให้ปรับเปลี่ยนสูตรยามาเป็น PIs-based แทน โดยทั้งนี้ให้เริ่มต้นการรักษาด้วยยา lopinavir/ritonavir หากไม่มีข้อห้ามใช้หรือผู้ป่วยสามารถทนต่ออาการข้างเคียงได้ [3]

ข้อมูลรายงานจากหลายการศึกษา พบว่า ยา ezetimibe เป็นยาที่ให้ประโยชน์และมีบทบาทในการลดระดับไขมันในเลือดในผู้ติดเชื้อเอชไอวี [26-31] เนื่องจากยา ezetimibe ไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยากับทั้งยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs, statins และ fibrates แต่อาจจะมีอันตรกิริยาระหว่างยาเล็กน้อยกับยา gemfibrozil แต่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก [38-40] โดยการศึกษาในต่างประเทศ พบว่าการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับทั้งยากลุ่ม statins และ fibrates ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs อยู่ นั้น มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C (ร้อยละ 7 - 18), TC (ร้อยละ 9 - 21) และ TG (ร้อยละ 0.6 - 16) ในขณะที่ผลเพิ่มระดับ HDL-C เพียงเล็กน้อย (ร้อยละ 2.7 - 5.5) [28-31] ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาผลของการใช้ยา ezetimibe ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีคนไทย การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงทดลอง แบบติดตามไปข้างหน้า ติดตามวัดผลก่อนและหลังใช้ยา ezetimibe โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในปัจจุบัน ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ร่วมด้วย

ในการศึกษานี้ พบว่า มีค่าเฉลี่ยของระดับ LDL-C ที่ลดลงหลังจากใช้ยา ezetimibe เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนใช้ยา เท่ากับ 38.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (ร้อยละ 23.3) ซึ่งลดลงได้มากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ ซึ่งสามารถลดระดับ LDL-C ได้ตั้งแต่ 17.3-32 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (ร้อยละ 7-18) [28, 30, 31] ซึ่งอาจจะเป็นผลมาจากผู้ป่วยในการศึกษานี้มีข้อมูลพื้นฐานที่แตกต่างจากผู้ป่วยในหลายการศึกษาก่อนหน้า คือ ผู้ป่วยในการศึกษานี้ประมาณร้อยละ 44 ได้รับการรักษาภาวะไขมันในเลือดที่ผิดปกติด้วยยากลุ่ม statins ร่วมกับยากลุ่ม fibrates นอกจากนี้มีรายงานการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยา gemfibrozil หรือ fenofibrate จะทำให้ระดับของยา ezetimibe ในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้น 1.7 เท่า และ 1.5 เท่า ตามลำดับ (ระดับยาสูงสุดในเลือดและปริมาณยา ezetimibe ในร่างกายเพิ่มขึ้น ร้อยละ 64 และ 48 ตามลำดับ) แต่ทั้งนี้ไม่จำเป็นต้องปรับลดขนาดยา ezetimibe ลงเนื่องจากระดับยา ezetimibe ที่สูงขึ้น ไม่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา [37, 38] ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาเพิ่มเติมด้วยยา ezetimibe จึงทำให้เกิดประสิทธิผลในการลดระดับไขมันในเลือดลงได้เพิ่มมากขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม statins เพียงชนิดเดียว

ในการเปรียบเทียบผลประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ก่อนและหลังใช้ยา ezetimibe เมื่อพิจารณาจากค่า Framingham 10-year risk score ค่าสัดส่วน TC/HDL-C และค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C พบว่า ค่า Framingham 10-year risk score มีค่าเฉลี่ยลดลง ร้อยละ 6.9 ± 5.5 เปรียบเทียบร้อยละ 5.1 ± 3.5 , $P < 0.001$), ค่าสัดส่วน TC/HDL-C ในเพศชายและเพศหญิง ลดลงจาก 4.5 ± 1.2 เป็น 3.7 ± 1.3 ($P = 0.04$) และจาก 4.3 ± 1.4 เป็น 3.6 ± 1.0 ($P = 0.006$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตามลำดับ รวมทั้งค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C ในเพศชาย และในเพศหญิง ลดลงจาก 3.2 ± 0.9 เป็น 2.4 ± 0.9 ($P = 0.009$) และจาก 3.0 ± 1.1 เป็น 2.3 ± 0.8 ($P = 0.002$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตามลำดับ เช่นเดียวกัน ซึ่งเมื่อทำการประเมินความเสี่ยงการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วยค่าสัดส่วน TC/HDL-C ประเมินได้ว่า ผู้ป่วยในการศึกษานี้ ทั้งเพศชายและเพศหญิง มีความรุนแรงของความเสี่ยงอยู่ในระดับ average risk ลดลงมาอยู่ในระดับ low risk เมื่อได้รับการรักษาเพิ่มเติมด้วยยา ezetimibe และสำหรับการประเมินความเสี่ยงด้วย Framingham 10-year risk score และค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C พบว่า แม้ทั้งสองค่าจะมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อประเมินตามเกณฑ์ความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แล้วไม่ได้ลดระดับความรุนแรงของความเสี่ยงของผู้ป่วยกลุ่มนี้ ทั้งนี้เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการติดตาม

ประเมินผลในระยะเวลาที่สั้นเพียง 18 สัปดาห์ จึงอาจไม่สามารถสรุปผลที่ชัดเจนเกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะยาวได้ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากการศึกษานี้ น่าจะแสดงให้เห็นว่า การรักษาเพิ่มเติมด้วยยา ezetimibe มีแนวโน้มที่จะช่วยลดระดับความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยกลุ่มนี้ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นจึงควรมีการติดตามประเมินผลในระยะยาวต่อไป

ข้อมูลด้านความปลอดภัยของการรักษาเพิ่มเติมด้วยยา ezetimibe ในการศึกษาี้ พบว่าผู้ป่วยทุกรายสามารถทนต่อยาได้ดี ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างใช้ยา และเมื่อติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง ไม่พบค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการใดที่มีการเปลี่ยนแปลงผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตลอดระยะเวลา 22 สัปดาห์ ซึ่งข้อมูลด้านความปลอดภัยในการศึกษานี้มีความแตกต่างจากในการศึกษาอื่น ๆ โดยในการศึกษาเชิงทดลองแบบเปิดโดยติดตามผู้ป่วยไปข้างหน้า (Prospective, open-label study) ของ Berg-Wolf และคณะ^[30] พบว่ามีผู้ป่วย 1 ราย ที่มีระดับของ CK เพิ่มขึ้นหลังใช้ยา ezetimibe แต่ค่าดังกล่าวได้ลดลงมาในระดับปกติภายหลังที่ผู้ป่วยหยุดใช้ยา ในการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่ม แบบที่มียาหลอก ชนิดข้ามกลุ่ม (Randomized, placebo-controlled, crossover study) ของ Chow และคณะ^[31] เป็นการศึกษา ระยะสั้น 28 สัปดาห์ โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 22 ราย รับประทานยา ezetimibe กับยาหลอกในระยะเวลาที่เท่ากันคือ 12 สัปดาห์ (มีช่วงขจัดยา 4 สัปดาห์) พบว่ามีผู้ป่วย 5 ราย ใน 44 ราย ที่มีอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นระหว่างทำการศึกษา ได้แก่ ไข้ (1 ราย) มีจำนวน absolute neutrophil ลดลง (1 ราย) มีระดับ total bilirubin สูงขึ้น (2 ราย) และ คลื่นไส้อาเจียน (1 ราย) ซึ่งในการศึกษาของ Chow และคณะ^[31] ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรง และอาการไม่พึงประสงค์ที่พบไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ใช้ยา ezetimibe เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

สำหรับผลการรักษาตามระดับภูมิคุ้มกันและไวรัสวิทยา หลังจากที่ใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs พบว่า ผู้ป่วยมีระดับ CD4 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.019$), มีค่าร้อยละของ CD4 (%CD4) เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 25.8 ± 6.5 เป็น 27.3 ± 6.2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) เมื่อพิจารณาผลการรักษาตามระดับภูมิคุ้มกันตามค่าระดับ CD4 ของผู้ป่วย พบว่า ผู้ป่วยมีระดับ CD4 และมีค่าร้อยละของ CD4 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแตกต่างจากการศึกษาอื่น ๆ ที่พบว่า มีการเพิ่มของระดับ CD4 และค่าร้อยละของ CD4 แต่ไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^[26-31] ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากในระหว่างที่ผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัย

ได้รับคำแนะนำในการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายตามคำแนะนำของแนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง พร้อมกับคำแนะนำการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาชนิดอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยใช้อยู่เดิมอย่างเคร่งครัด และผู้ป่วยทั้ง 32 ราย ได้ให้ความร่วมมือปฏิบัติตามคำแนะนำของโครงการวิจัยเป็นอย่างดี มีการติดตามประเมินความสม่ำเสมอต่อการเนื่องในการรับประทานยา (medication adherence) พบว่า ผู้ป่วยมีความสม่ำเสมอต่อการเนื่องในการรับประทานยาทุกชนิดที่ได้รับทั้งยาต้านเอชไอวี, ยาลดระดับไขมันในเลือด และยา ezetimibe ร้อยละ 100 ซึ่งอาจจะเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ส่งผลทำให้ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงของระดับ CD4 และค่าร้อยละของ CD4 ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในการศึกษานี้ สำหรับผลการรักษาต้านไวรัสวิทยา พบว่า จำนวนผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสต่ำกว่า 20 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกับก่อนและหลังจากที่ผู้ป่วยใช้ยา ezetimibe ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้มีผลตอบสนองต่อการรักษาด้วยสูตรยาต้านเอชไอวีที่ดี สามารถกดปริมาณไวรัสในกระแสเลือดได้น้อยกว่า 20 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ตั้งแต่ก่อนเริ่มใช้ยา ezetimibe คงมีแต่เพียงค่าระดับ CD4 และค่าร้อยละของ CD4 ที่เพิ่มขึ้น ดังนั้น การใช้ยา ezetimibe น่าจะไม่มีอันตรกิริยากับยาต้านเอชไอวี จึงไม่มีผลกระทบต่อผลการรักษาในด้านระดับภูมิคุ้มกันและปริมาณไวรัสในกระแสเลือดของผู้ป่วย โดยผลการรักษาในด้านระดับภูมิคุ้มกันและไวรัสวิทยาที่ดีขึ้น น่าจะเป็นผลมาจากการรักษาด้วยสูตรยาต้านเอชไอวีที่ผู้ป่วยได้รับอยู่เดิม ซึ่งมีความสอดคล้องกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดและยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs นั้นไม่ส่งผลทางด้านลบหรือผลเสียต่อผลการรักษาในด้านระดับภูมิคุ้มกันและไวรัสวิทยา [26-31]

ภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ติดเชื้อเอชไอวียังคงเป็นปัญหาสำคัญที่มักพบได้บ่อยและควบคุมให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายของการรักษาได้ลำบาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม PIs [6-10] ทั้งนี้มีการศึกษา พบว่า ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม PIs ในประเทศไทยมีความชุกของการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง (ไขมันชนิด LDL-C) มากถึงร้อยละ 44.1 [47] ซึ่งตามแนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงของ NCEP/ATP III และแนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ติดเชื้อเอชไอวีของสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยได้แนะนำให้ใช้ยากกลุ่ม statins เป็นยากกลุ่มแรกสำหรับการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง [11, 13, 14] ยากกลุ่ม statins จึงมีบทบาทสำคัญในการลดระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตาม แม้ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือดแล้ว ยังพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังคงมีภาวะไขมันในเลือดสูงและไม่

สามารถควบคุมให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงตามแนวทางการรักษาของ NCEP/ATP III ได้ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากสาเหตุหลัก 2 ประการ คือ ประการแรก การเริ่มยา statins ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม PIs อยู่ นั้น จำเป็นต้องให้ยาในขนาดต่ำ เนื่องจากยากลุ่ม statins จะเกิดอันตรกิริยากับยากลุ่ม PIs ทำให้ระดับยาของยากลุ่ม statins เพิ่มขึ้นและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษจากยากลุ่ม statins ^[15-18] และ ประการที่สอง ด้วยนโยบายบัญญัติหลักแห่งชาติ พ.ศ.2559 ^[32] ที่อนุมัติให้มีเพียงยา simvastatin และ atorvastatin (เฉพาะขนาด 40 มิลลิกรัม) เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงพบว่ามีการใช้ยา atorvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัม เป็นส่วนใหญ่ และสาเหตุที่ไม่พบว่ามีการใช้ยา simvastatin เพราะเป็นยาที่มีข้อห้ามใช้ร่วมกับยากลุ่ม PIs ทั้งนี้แม้ว่ายา atorvastatin จะเป็นยากลุ่ม statins ที่มีประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันในเลือดได้ดี แต่พบว่ามีข้อจำกัดเรื่องอันตรกิริยาระหว่างยาเมื่อต้องใช้คู่กับยากลุ่ม PIs เช่นกัน โดยมีคำแนะนำให้ใช้ยาในขนาดต่ำ ไม่เกิน 40 มิลลิกรัมต่อวัน จึงทำให้พบว่าแพทย์จำเป็นต้องรักษาด้วยยาในขนาดต่ำ ๆ เท่านั้น (10 – 20 มิลลิกรัมต่อวัน) ซึ่งการสั่งใช้ยาในลักษณะนี้ ทำให้ผู้ป่วยจำเป็นต้องหักแบ่งเม็ดยา จากยา atorvastatin ที่มีความแรงของยา เม็ดละ 40 มิลลิกรัม เป็นครึ่งเม็ด (หากใช้ 20 มิลลิกรัมต่อวัน) หรือ ต้องแบ่งเม็ดยาเป็นหนึ่งในสี่ส่วน (หากใช้ 10 มิลลิกรัมต่อวัน) จึงทำให้ผู้ป่วยเกิดความลำบากในการใช้ยา ความต่อเนื่องของการใช้ยาอาจจะลดลง และอาจได้รับขนาดยาต่อวันไม่ครบตามที่แพทย์สั่ง แม้จะมีรายงานจากหลายการศึกษาพบว่ายา rosuvastatin ให้ประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ายากลุ่ม statins ชนิดอื่น ^[48-50] และแม้ว่ายา fluvastatin, pravastatin และ pitavastatin จะมีความปลอดภัยมากกว่าเมื่อจำเป็นต้องใช้ร่วมกับยากลุ่ม PIs ^[4, 10, 11, 48-50] แต่ด้วยสิทธิการรักษาของผู้ป่วยและนโยบายบัญชียาหลักแห่งชาติ ทำให้การใช้ยา rosuvastatin, fluvastatin, pravastatin และ pitavastatin ซึ่งไม่ใช่ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงมีการใช้ในวงแคบ ปัจจัยเหล่านี้เหล่านี้อาจเป็นอีกเหตุผลที่ทำให้ผู้ป่วยยังไม่สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายของการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงได้ จากผลการศึกษาในการศึกษานี้ พบว่า การใช้ยา ezetimibe ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาลดระดับไขมันในเลือดร่วมกับยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs น่าจะให้ประสิทธิผลทั้งในด้านการลดระดับไขมันในเลือด ผลการรักษาด้วยยาด้านเอชไอวีในด้านระดับภูมิคุ้มกันและไวรัสวิทยา ตลอดจนมีความปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง แบบติดตามไปข้างหน้า โดยมีรูปแบบการวิจัยเป็นการวิจัยกลุ่มเดียวทดสอบก่อนและหลังการทดลอง (One-group pretest-posttest study) มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันชนิด LDL-C ก่อนและหลังการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในปัจจุบัน ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยากลุ่ม Pls และ เปรียบเทียบความปลอดภัยก่อนและหลังการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในปัจจุบัน ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยากลุ่ม Pls โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยนอก สถาบันบำราศนราดูร ระหว่าง เดือนกันยายน พ.ศ.2557 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ.2558 โดยสรุปผลการวิจัยได้ดังนี้

ผู้ป่วยที่ผ่านการคัดเลือกตามเกณฑ์การคัดเลือกทั้งหมด 105 ราย มีผู้ป่วยที่ยินยอมเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้ทั้งหมด 37 ราย มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยจนครบ 22 สัปดาห์ ทั้งสิ้น 32 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง 19 ราย (ร้อยละ 59.4) อายุเฉลี่ย 48.2 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย เท่ากับ 22.0 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้สิทธิการรักษาในโครงการ NAP 31 ราย (ร้อยละ 96.9) และไม่มีโรคประจำตัวอื่น ๆ ร่วมด้วย 27 ราย (ร้อยละ 84.4)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาภาวะไขมันในเลือดที่ผิดปกติด้วยยา atorvastatin เพียงชนิดเดียว 18 ราย โดยยา atorvastatin ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นรูปแบบที่ผู้ป่วยได้รับมากที่สุด 10 ราย (ร้อยละ 31.3) รองลงมาคือ ยา atorvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 18.8) และยา atorvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 6.2) ตามลำดับ ส่วนการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดในรูปแบบการใช้ยากลุ่ม statins ร่วมกับยาในกลุ่ม fibrates นั้น พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม statins ร่วมกับยา fenofibrate ในจำนวนที่เท่ากับกับผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม statins ร่วมกับยา gemfibrozil คือ รูปแบบละ 7 ราย (ร้อยละ 21.9) ซึ่งพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับไขมันในเลือด 2 กลุ่มรวมกันนี้ ผู้ป่วยได้รับยา atorvastatin เป็นส่วนใหญ่ จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 40.6) และขนาดยา atorvastatin ที่ได้รับยาเป็นส่วนใหญ่ คือ ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 18.8)

สำหรับสูตรยาต้านเอชไอวีที่ผู้ป่วยทุกรายได้รับในการรักษาเป็นสูตร Pls-based ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาที่ประกอบด้วยยา lopinavir/ritonavir 30 ราย (ร้อยละ 93.8) และมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา atazanavir+ritonavir เพียง 2 ราย (ร้อยละ 6.2)

ข้อมูลเปรียบเทียบด้านประสิทธิภาพของการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในปัจจุบัน ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ร่วมด้วยนั้น เมื่อผู้ป่วยใช้ยา ezetimibe เป็นระยะเวลาทั้งสิ้น 18 สัปดาห์ พบว่า ระดับ LDL-C, TC, TG, ค่าสัดส่วน TC/HDL-C และค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C โดยเฉลี่ย มีค่าลดลงจากก่อนใช้ยา ezetimibe อย่างมีนัยสำคัญในทุกช่วงเวลาที่ทำการศึกษา โดยพบว่า เฉพาะค่า HDL-C เท่านั้นที่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกช่วงเวลาที่ทำการศึกษา โดยเมื่อทำการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของผลการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่เดิมในสัปดาห์ที่ 18 ซึ่งเป็นสัปดาห์สุดท้ายของการใช้ยา พบว่า ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงเป็นร้อยละโดยเฉลี่ยของระดับ LDL-C, TC, TG, ค่าสัดส่วน TC/HDL-C และค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C ลดลงเท่ากับร้อยละ 23.3 ($P < 0.001$), 15 ($P < 0.001$), 22.1 ($P < 0.001$), 16.2 ($P = 0.002$) และ 24.4 ($P < 0.001$) ตามลำดับ สำหรับ ระดับ HDL-C นั้น มีค่าเพิ่มขึ้นเท่ากับ ร้อยละ 2.1 ($P = 0.288$)

ข้อมูลเปรียบเทียบด้านความปลอดภัยของการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในปัจจุบัน ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยากกลุ่ม Pls ร่วมด้วยนั้น จากการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ก่อนและหลังการใช้ยา ezetimibe ไม่พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระหว่างการศึกษา และเมื่อติดตามค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ค่าการทำงานของตับ ค่าการทำงานของไต และค่าการนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ พบว่า ในการศึกษาวิจัยนี้ ไม่พบความแตกต่างของค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการดังกล่าว เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนใช้ยา ezetimibe

ข้อมูลเปรียบเทียบด้านระดับภูมิคุ้มกันและไวรัสวิทยาของการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในปัจจุบัน ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ร่วมด้วยนั้น พบว่า ผู้ป่วยมีค่าระดับ CD4 ที่เพิ่มขึ้นของอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดนั้นไม่มีความแตกต่างกันระหว่างก่อนและหลังใช้ยา ezetimibe แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 94 มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดน้อยกว่า 20 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร

การประยุกต์ใช้ในทางคลินิก

การใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีใช้อยู่ในปัจจุบัน ร่วมกับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ในระยะสั้น (18 สัปดาห์) พบว่า มีประสิทธิภาพในการลดระดับไขมัน LDL-C ได้ถึงร้อยละ 23.3 และไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา นอกจากนี้ยังมีผลทำให้ระดับไขมันในเลือดเฉลี่ยของทั้ง TC และ TG มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย ผลการศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่า การใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดและยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีแนวโน้มที่จะให้ประโยชน์ในการลดระดับไขมันในเลือดโดยรวมสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ยังไม่สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดที่ผิดปกติให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม

ดังนั้น ข้อมูลผลการติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยระยะยาวจากการใช้ยา ezetimibe น่าจะเป็นสิ่งที่ช่วยยืนยันถึงความคุ้มค่าในการเพิ่มการรักษาด้วยยา ezetimibe ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และหากมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับต้นทุนประสิทธิผลที่สามารถแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ชัดเจนในการลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะยาวได้ ผลการศึกษาที่น่าจะเป็นประโยชน์ในการปรับแนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะไขมันผิดปกติเพิ่มเติมได้ และสามารถนำข้อมูลผลการศึกษาถึงความคุ้มค่าเสนอต่อสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติหรือองค์กรที่เกี่ยวข้อง [เช่น โครงการ NAP] เพื่ออนุมัติและปรับให้ยา ezetimibe ซึ่งปัจจุบันมียาสามัญที่จดทะเบียนในประเทศไทยเป็นที่เรียบร้อยแล้ว สามารถเบิกได้ในโครงการ NAP ซึ่งอาจจะส่งผลทำให้อัตราความเสี่ยงและอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ติดเชื้อเอชไอวีลดลง เป็นการเพิ่มคุณภาพชีวิต และเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

ข้อจำกัดในการวิจัย

1. การวิจัยนี้ยังไม่ได้ควบคุมปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจส่งผลต่อระดับไขมันในเลือด เช่น ปัจจัยเชิงพฤติกรรมของผู้ป่วย ได้แก่ การควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย เป็นต้น
2. การศึกษานี้ เป็นการศึกษาในระยะสั้น เพียง 18 สัปดาห์ ทำให้ยังขาดข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาลดระดับไขมันและยากกลุ่ม PIs ในระยะยาว จึงอาจจะยังไม่สามารถสรุปผลด้านความปลอดภัยในการใช้ยา ezetimibe ในระยะยาวในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้

ข้อเสนอแนะของการวิจัย

1. ควรมีการควบคุมปัจจัยอื่นที่มีผลต่อระดับไขมันในเลือดอย่างเคร่งครัด ในเรื่องการออกกำลังกาย และการควบคุมอาหาร โดยนอกจากจะให้คำปรึกษาแล้ว อาจจะต้องแนะนำให้จดกิจกรรมที่ทำในแต่ละวัน ระยะเวลาที่ใช้ในการออกกำลังกาย จดรายการอาหาร และมีการคำนวณค่าพลังงานต่อวัน ร่วมด้วย

2. เนื่องจากการศึกษานี้ เป็นเพียงการศึกษาประสิทธิศัคย์และความปลอดภัยของการใช้ยา ในระยะเวลาสั้น คือ ติดตามผลเพียง 18 สัปดาห์เท่านั้น ทั้งนี้ควรขยายระยะเวลาในการศึกษาให้นานมากขึ้น เพื่อการติดตามประสิทธิศัคย์และความปลอดภัยจากการใช้ยา ezetimibe ในระยะยาว ซึ่งอาจทำให้สามารถติดตามประเมินถึงความสามารถในการลดอัตราความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือด รวมถึงอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ตลอดจนอาการไม่พึงประสงค์ ที่อาจจะเกิดขึ้นในระยะยาว

3. ควรมีการคำนวณประสิทธิผลของยา เปรียบเทียบความสามารถในการลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ทั้งนี้ เพื่อให้ได้ข้อมูลที่มีความชัดเจนเกี่ยวกับประสิทธิผลของการรักษาด้วยยา ezetimibe อาจจำเป็นต้องออกแบบศึกษาให้มีรูปแบบการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา ezetimibe และยาหลอก

รายการอ้างอิง

1. GLOBAL AIDS UPDATE 2016 [Internet]. UNAIDS. [cited 18 JUN 2016]. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf.
2. สรุปรูปสถานการณ์ผู้ป่วยเอดส์และการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี พ.ศ. 2558 [อินเทอร์เน็ต]. สำนักระบาดวิทยา, กรมควบคุมโรค, กระทรวงสาธารณสุข. [เข้าถึงเมื่อ 18 มิถุนายน 2559]. เข้าถึงได้จาก: http://www.boe.moph.go.th/files/report/20151126_87903337.pdf.
3. Manosuthi W, Ongwandee S, Bhakeecheep S, Leechawengwongs M, Ruxrungtham K, Phanuphak P, et al. Guidelines for antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults and adolescents 2014, Thailand. AIDS research and therapy. 2015;12(1):1.
4. HIV/AIDS Treatment Guidelines [Internet]. Department of Health and Human Services. [cited 18 JUNE 2016]. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
5. Erb P, Battegay M, Zimmerli W, Rickenbach M, Egger M. Effect of Antiretroviral Therapy on Viral Load, CD4 Cell Count, and Progression to Acquired Immunodeficiency Syndrome in a Community Human Immunodeficiency Virus–Infected Cohort. Archives of internal medicine. 2000;160(8):1134-40.
6. Fellay J, Ledergerber B, Bernasconi E, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. The Lancet. 2001;358(9290):1322-7.
7. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. The Lancet. 2002;360(9347):1747-8.

8. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, Monforte AdA, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *Aids*. 2003;17(8):1179-93.
9. Grover SA, Coupal L, Gilmore N, Mukherjee J. Impact of dyslipidemia associated with highly active antiretroviral therapy (HAART) on cardiovascular risk and life expectancy. *The American journal of cardiology*. 2005;95(5):586-91.
10. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D: A: D) study. *Journal of Infectious Diseases*. 2010;201(3):318-30.
11. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(5):613-27.
12. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
13. Expert Panel on Detection E. 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(19):2486.
14. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(3):720-32.

15. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, Segal Y, Aberg JA, Blaschke T, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *Aids*. 2002;16(4):569-77.
16. Hsyu P-H, Schultz-Smith MD, Lillibridge JH, Lewis RH, Kerr BM. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(12):3445-50.
17. Penzak SR, Chuck SK. Risk-benefit of HMG-CoA reductase inhibitors in the treatment of HIV protease inhibitor-related hyperlipidaemia. *Expert opinion on drug safety*. 2002;1(1):5-17.
18. Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. *Clin Infect Dis*. 2002;35(10):e111-2.
19. Hellinger FJ, Encinosa WE. The cost and incidence of prescribing errors among privately insured HIV patients. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(1):23-34.
20. Mauro VF, Tuckerman CE. Ezetimibe for management of hypercholesterolemia. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003;37(6):839-48.
21. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas A, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe. *Clinical pharmacokinetics*. 2005;44(5):467-94.
22. Kumar SS, Lahey KA, Day A, LaHaye SA. Comparison of the efficacy of administering a combination of ezetimibe plus fenofibrate versus atorvastatin monotherapy in the treatment of dyslipidemia. *Lipids in health and disease*. 2009;8(1):1.
23. Bissonnette S, Habib R, Sampalis F, Boukas S, Sampalis JS, Investigators EA-O. Efficacy and tolerability of ezetimibe 10 mg/day coadministered with statins in patients with primary hypercholesterolemia who do not achieve target LDL-C while on statin monotherapy: A Canadian, multicentre, prospective study—the Ezetrol® Add-On Study. *Canadian Journal of Cardiology*. 2006;22(12):1035-44.

24. Stein E, Stender S, Mata P, Sager P, Ponsonnet D, Melani L, et al. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. *American heart journal*. 2004;148(3):447-55.
25. Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, Perevozskaya I, Davies MJ, Mitchel YB, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *European heart journal*. 2005;26(9):897-905.
26. Coll B, Aragonés G, Parra S, Alonso-Villaverde C, Masana L. Ezetimibe effectively decreases LDL-cholesterol in HIV-infected patients. *Aids*. 2006;20(12):1675-7.
27. Wohl DA, Waters D, Simpson RJ, Richard S, Schnell A, Napravnik S, et al. Ezetimibe alone reduces low-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases*. 2008;47(8):1105-8.
28. Negrodo E, Molto J, Puig J, Cinquegrana D, Bonjoch A, Perez-Alvarez N, et al. Ezetimibe, a promising lipid-lowering agent for the treatment of dyslipidaemia in HIV-infected patients with poor response to statins. *Aids*. 2006;20(17):2159-64.
29. Chastain LM, Bain AM, Edwards KL, Bedimo R, Busti AJ. A retrospective study of the lipid-lowering efficacy and safety of ezetimibe added to hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase therapy in HIV-infected patients with hyperlipidemia. *Journal of clinical lipidology*. 2007;1(6):634-9.
30. Van Den Berg-Wolf M, Klibanov OM, Gaughan JP, Tedaldi EM. Ezetimibe combined with low-dose statin effectively lowers LDL in protease inhibitor treated patients. *AIDS patient care and STDs*. 2008;22(6):483-8.
31. Chow D, Chen H, Glesby MJ, Busti A, Souza S, Andersen J, et al. Short-term ezetimibe is well tolerated and effective in combination with statin therapy to treat elevated LDL cholesterol in HIV-infected patients. *AIDS (London, England)*. 2009;23(16):2133.

32. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2559 [อินเทอร์เน็ต]. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. [เข้าถึงเมื่อ 25 พฤษภาคม 2559]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2559/E/086/11.PDF>.
33. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins¹². *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(3):567-72.
34. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือแนวทางการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2547.
35. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *The Lancet*. 2007;370(9601):1781-90.
36. Boccara F, Lang S, Meuleman C, Ederhy S, Mary-Krause M, Costagliola D, et al. HIV and coronary heart disease: time for a better understanding. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(5):511-23.
37. Jeu L, Cheng JW. Pharmacology and therapeutics of ezetimibe (SCH 58235), a cholesterol-absorption inhibitor. *Clinical therapeutics*. 2003;25(9):2352-87.
38. Prescribing information for Zetia [Internet]. [cited 16 MAY 2015]. Available from: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zetia/zetia_pi.pdf.
39. Knopp R, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion C, Lipka L, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *European heart journal*. 2003;24(8):729-41.
40. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *The American journal of cardiology*. 2002;90(10):1092-7.
41. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary

hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(12):2125-34.

42. Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2003;107(19):2409-15.

43. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *European heart journal*. 2003;24(8):717-28.

44. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *The American journal of cardiology*. 2003;91(4):418-24.

45. Ansquer J-C, Bekaert I, Guy M, Hanefeld M, Simon A, Investigators S. Efficacy and Safety of Coadministration of Fenofibrate and Ezetimibe Compared with Each as Monotherapy in Patients with Type IIb Dyslipidemia and Features of the Metabolic Syndrome. *American journal of cardiovascular drugs*. 2009;9(2):91-101.

46. ศูนย์พัฒนาระบบบริการยาต้านไวรัสสำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ ระดับชาติ ปี พ.ศ. 2553. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2553.

47. Hiransuthikul N, Hiransuthikul P, Kanasook Y. Lipid profiles of Thai adult HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2007;38(1):69-77.

48. Singh S, Willig JH, Mugavero MJ, Crane PK, Harrington RD, Knopp RH, et al. Comparative effectiveness and toxicity of statins among HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(3):387-395.

49. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, Pocaterra D, Pavoni M, Chiodo F. Rosuvastatin, pravastatin, and atorvastatin for the treatment of hypercholesterolaemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *Current HIV research*. 2008;6(6):572-8.
50. Aslangul E, Assoumou L, Bittar R, Valantin M-A, Kalmykova O, Peytavin G, et al. Rosuvastatin versus pravastatin in dyslipidemic HIV-1 - infected patients receiving protease inhibitors: a randomized trial. *Aids*. 2010;24(1):77-83.
51. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
52. Kinosian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Annals of internal medicine*. 1994;121(9):641-7.
53. Natarajan S, Glick H, Criqui M, Horowitz D, Lipsitz SR, Kinosian B. Cholesterol measures to identify and treat individuals at risk for coronary heart disease. *American journal of preventive medicine*. 2003;25(1):50-7.
54. Hsia SH, Pan D, Berookim P, Lee ML. A population-based, cross-sectional comparison of lipid-related indexes for symptoms of atherosclerotic disease. *The American journal of cardiology*. 2006;98(8):1047-52.
55. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vascular Health and Risk Management*. 2009;5:757.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



ภาคผนวก ก

หนังสือรับรองจริยธรรมโครงการวิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

RL 01_2557

ที่ IRB/BIDI S003h/57



คณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย สถาบันบริหารธนาคาร

126 ถนนติวานนท์ อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000

รหัสโครงการ: S003h/57

ชื่อโครงการวิจัย : ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะสั้นของการใช้ยาไอเซทีไมปร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในปัจจุบัน ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยากลับยั้งยังเอนไซม์โปรตีเอส

ชื่อผู้วิจัยหลัก: นพ.วีรวัฒน์ นโมสุทธิ

สังกัดหน่วยงาน : อายุรกรรม

สถานที่ทำการวิจัย: สถาบันบริหารธนาคาร

เอกสารรับรอง :

1. แบบเสนอโครงการวิจัยภาษาไทย Version1.4 Date 01/09/2557
2. เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยภาษาไทย Version1.4 Date 01/09/2557
3. หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยภาษาไทย Version 1.3 Date 26/07/2557
4. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยภาษาอังกฤษ Version 1.3 Date 26/07/2557
5. แบบประวัติผู้ป่วยและผู้ร่วมวิจัย
6. เอกสารประกอบหมายเลข 1 และหมายเลข 2
7. เอกสารประชาสัมพันธ์ Version 1.2 Date 26 /07/2557

ขอรับรองว่าโครงการดังกล่าวข้างต้นได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย สถาบันบริหารธนาคาร ว่าสอดคล้องกับปรัชญาเฮลซิงกิ และแนวปฏิบัติ ICH GCP

วันที่รับรองด้านจริยธรรมของโครงการวิจัย: 12 กันยายน 2557

วันสิ้นสุดการรับรอง: 12 กันยายน 2558

ความถี่ของการส่งรายงานความก้าวหน้าของการวิจัย: 1 ปี

(นางปิยะวดี ฉาไชยสง)

รองเลขานุการกรรมการพิจารณาโครงการวิจัยสถาบันบริหารธนาคาร

(นพ.กฤตเดช โสริรัทสร)

ประธานคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัยสถาบันบริหารธนาคาร



เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
(Research Participant Information Sheet)

ชื่อโครงการวิจัย

ประสิทธิศรัทธาและความปลอดภัยในระยะสั้นของการใช้ยาไอเซทิไมบ์ร่วมกับยาลดระดับไขมัน
ในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในปัจจุบัน ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มยั้งเอนไซม์โปรตีเอส

ชื่อผู้วิจัยหลัก

นายแพทย์วีรวัฒน์ มโนสุทธิ

ชื่อผู้ร่วมวิจัย

เภสัชกรกฤษฎา บุญทศ

หน่วยงานที่ทำการศึกษาวินิจฉัย

กลุ่มงานอายุรกรรม สถาบันบำราศนราดูร
ร่วมกับ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถานที่วิจัย

แผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก และงานประสานงานวิจัย
สถาบันบำราศนราดูร

บุคคลและวิธีการติดต่อเมื่อมีเหตุฉุกเฉินหรือความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

นายแพทย์วีรวัฒน์ มโนสุทธิ

กลุ่มงานอายุรกรรม สถาบันบำราศนราดูร

เลขที่ 126 หมู่ 4 ตำบลตลาดขวัญ ถนนติวานนท์ อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000

เบอร์โทรศัพท์ที่ติดต่อได้สะดวกที่สุด 02-590-3408-9 และ 081-408-1240

ผู้ให้ทุนวิจัย

“ทุน 90 ปี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย” บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วม
โครงการวิจัยนี้หรือไม่ โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่า เหตุใดท่านจึงได้รับเชิญ
ให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้อง
ทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการวิจัย

ในเอกสารนี้อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามผู้วิจัยหรือผู้ช่วยผู้วิจัยที่
ทำโครงการวิจัยนี้เพื่อให้อธิบายจนกว่าท่านจะเข้าใจ ท่านจะได้รับเอกสารนี้ 1 ชุด กลับไปอ่านที่บ้าน

เพื่อปรึกษาหารือกับญาติ พี่น้อง เพื่อน หรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ให้ช่วยตัดสินใจว่าควรจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หรือไม่ การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็น **ความสมัครใจ** ของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถึงแม้ท่านจะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วมหรือถอนตัวจากโครงการวิจัย จะไม่มีผลกระทบต่อ การได้รับบริการ การรักษาพยาบาล หรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด

โปรดอย่าลงลายมือชื่อของท่านในเอกสารนี้จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ คำว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้ หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัคร ในโครงการวิจัยนี้ หากท่านเป็นผู้แทนโดยชอบธรรมตามกฎหมายของผู้ที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัย และลงนามแทนในเอกสารนี้ โปรดเข้าใจว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้ หมายถึงอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้เท่านั้น

โครงการวิจัยนี้มีที่มาอย่างไร และวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

ที่มาของโครงการวิจัย

การรักษาด้วยยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส นั้น ผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ยาไปตลอดชีวิต ซึ่งยาดังกล่าวจะมีผลข้างเคียงต่อร่างกายทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูง อันเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอย่างหนึ่งของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด การลดระดับไขมันในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายของการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงจึงเป็นสิ่งสำคัญที่จะลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดดังกล่าว

ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง คือ ยาลดระดับไขมันกลุ่มสแตติน และยาลดระดับไขมันกลุ่มไฟเบรท โดยยากลุ่มสแตตินจะมีบทบาทสำคัญในการลดระดับไขมันชนิดแอลดีแอล ในขณะที่ยากลุ่มไฟเบรทนั้นจะมีบทบาทสำคัญในการลดระดับไขมันชนิดไตรกลีเซอไรด์ แต่ยากลุ่มสแตตินสามารถเกิดปฏิกิริยากับยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส และอาจทำให้เกิดพิษจากยากลุ่มสแตตินได้

ยาอิเซทิไมบ์เป็นยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่มใหม่ที่มีผลดีในการลดระดับไขมันชนิดแอลดีแอล ทั้งในแบบที่เมื่อใช้เพียงชนิดเดียวหรือเมื่อใช้ร่วมกับยาลดไขมันชนิดอื่น เนื่องจากยาอิเซทิไมบ์ไม่มีปฏิกิริยากับยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอสและยากลุ่มสแตติน แต่ยาอิเซทิไมบ์มีปฏิกิริยากับยากลุ่มไฟเบรทเพียงเล็กน้อยเท่านั้น และไม่มีผลสำคัญทางคลินิก

สืบเนื่องจากนโยบายบัญญัติยาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2559 กำหนดให้ใช้ยากลุ่มสแตตินได้เฉพาะ ยาซิมวาสแตติน และยาแอทอร์วาสแตติน (เฉพาะขนาด 40 มิลลิกรัม) เท่านั้น ในการรักษาภาวะ ไขมันในเลือดสูง ส่งผลทำให้มียาทางเลือกในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ยับยั้งเอนไซม์โปรตีนเอสลดลง ในทางตรงกันข้ามกลับเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา และทำให้เกิดพิษจากยาดังกล่าวมากขึ้นด้วย ดังนั้นการใช้เซทิไมบ์ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดที่ ผู้ป่วยใช้อยู่ในปัจจุบัน น่าจะเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่มยับยั้งเอนไซม์โปรตีนเอส ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวที่เป็นคนไทย โดยประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัยนี้น่าจะนำไปสู่แนวทางการรักษาแบบใหม่สำหรับการรักษาภาวะ ไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์โปรตีนเอส ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาและเกิด ความปลอดภัยสูงสุดสำหรับผู้ป่วย

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

เปรียบเทียบผลการรักษาและความปลอดภัยของการใช้ยาเซทิไมบ์ร่วมกับยาลดระดับไขมัน ในเลือดและยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์โปรตีนเอสที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในปัจจุบัน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพราะคุณสมบัติที่เหมาะสมดังต่อไปนี้

1. เป็นผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์ โปรตีนเอสและมีการรักษาด้วยยากลุ่มสแตตินเพียงอย่างเดียว หรือได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มสแตติน ร่วมกับยากลุ่มไฟเบอร์ทอยูเดิม โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงทั้งชนิดและวิธีการใช้ของยาที่ได้รับอยู่ ตลอด ระยะเวลา 6 เดือน ก่อนเข้าร่วมการวิจัย
2. มีระดับไขมันในเลือดสูงที่ยังไม่อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายของการรักษาด้วยยากลุ่มสแตติน เพียงอย่างเดียว หรือได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มสแตตินร่วมกับยากลุ่มไฟเบอร์ทอยูเดิม ตลอด ระยะเวลา 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย

ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หากท่านมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. ตั้งครรภ์ หรือกำลังอยู่ในช่วงให้นมบุตร
2. มีค่าการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ ได้แก่ ค่าการทำงานของตับ ค่าการ ทำงานของไต ค่าเกล็ดเลือดต่ำ และค่าภูมิคุ้มกันซีดีสี่น้อยกว่า 200 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

3. ได้รับการรักษาด้วยยา หรือสมุนไพร ที่อาจส่งผลกระทบต่อระดับไขมันในเลือด เช่นยากลุ่มคอรัติโคสเตียรอยด์ ยาฟิไนโตอิน ยาอะมิโอดาโรน
4. ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อของระบบทางเดินอาหารผิดปกติ
5. ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหรือโรคที่มีผลกระทบต่อระดับไขมันในเลือด เช่นภาวะความผิดปกติของต่อมธัยรอยด์ โรคตับอักเสบ
6. เป็นผู้พิการทางสายตา หรือไม่สามารถดูแลตัวเองได้
7. แพ้ยา หรือส่วนประกอบอื่นในยาไอเซทิไมบ์

จะมีการทำโครงการวิจัยนี้ที่ใด และจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้นเท่าไร

ดำเนินการวิจัยที่ แผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก สถาบันบำราศนราดูร และมีจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้น 45 คน

ระยะเวลาที่ท่านจะต้องร่วมโครงการวิจัยและจำนวนครั้งที่นี่

ระยะเวลาที่ท่านจะต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้น คือ 22 สัปดาห์ โดยมีจำนวนครั้งที่นี่ติดตามในโครงการวิจัยทั้งสิ้นจำนวน 5 ครั้ง คือในสัปดาห์แรก สัปดาห์ที่ 6, 12, 18 และสัปดาห์ที่ 22 ซึ่งเป็นสัปดาห์สุดท้ายของโครงการวิจัย

หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านจะต้องปฏิบัติตามขั้นตอน หรือได้รับการปฏิบัติอย่างไร

1. ท่านจะได้รับการชี้แจงรายละเอียดของโครงการวิจัยจากผู้วิจัย ได้แก่ วัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย ผลที่จะได้จากการวิจัย การตอบคำถาม หรือตอบข้อสงสัยต่าง ๆ เกี่ยวกับการวิจัย ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัย และลงนามในหนังสือแสดงความยินยอมก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย
2. เมื่อท่านยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านจะได้รับการขึ้นทะเบียนอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย จากนั้นท่านจะได้รับการสัมภาษณ์ซักประวัติ ตรวจร่างกาย เจาะเลือด และเก็บปัสสาวะเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานประกอบการพิจารณาก่อนที่จะเข้าสู่การวิจัยในขั้นตอนต่อไป

3. เมื่อท่านได้รับการพิจารณาคัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัย ในสัปดาห์แรก ท่านจะได้รับยาอิเซทิไมบ์ ขนาดเม็ดละ 10 มิลลิกรัม ให้ท่านรับประทาน ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้าหรือเวลาเดียวกันต่อเนื่องทุกวัน ร่วมกับยาที่ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน

4. ท่านจะถูกนัดให้มาพบแพทย์ในสัปดาห์ที่ 6, 12, 18 และสัปดาห์ที่ 22 โดยท่านจะได้รับยาอิเซทิไมบ์รับประทานร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดสูงที่ใช้ในปัจจุบัน ต่อเนื่องจนครบ 18 สัปดาห์ โดยไม่มีการปรับขนาดและวิธีการใช้ยา

5. ในสัปดาห์ที่ 6, 12, 18 และสัปดาห์ที่ 22 ท่านจะได้รับการเจาะเลือดครั้งละ 15 ซีซี (หรือประมาณ 1 ช้อนโต๊ะ) โดยที่ท่านจำเป็นต้องงดอาหารและเครื่องดื่ม (ยกเว้นน้ำเปล่า) อย่างน้อย 9-12 ชั่วโมง ก่อนวันนัดเจาะเลือด เพื่อติดตามผลการรักษาและความปลอดภัยจากการใช้ยา พร้อมทั้งติดตามการใช้ยาอย่างต่อเนื่องและความถูกต้องตามโครงการวิจัย โดยขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการวิจัยของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้วิจัยทุกครั้งที่มีนัดหมายให้พบในสัปดาห์ที่ 6, 12 และสัปดาห์ที่ 18 เพื่อตรวจสอบความต่อเนื่องของการใช้ยาวิจัย และทำการคืนยาวิจัยทุกครั้งจนสิ้นสุดการวิจัย

6. ท่านจะต้องไม่ซื้อยา สมุนไพร หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารอื่นใด เพื่อรับประทานเอง นอกเหนือไปจากยาที่แพทย์สั่งใช้

7. ท่านจะต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์และผู้วิจัยอย่างเคร่งครัด

8. หากท่านมีอาการหรือมีความผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น หรือมีข้อซักถาม ข้อสงสัยใด ๆ กรุณาติดต่อแพทย์หรือผู้ร่วมวิจัย

9. ทั้งนี้ผู้วิจัย หรือผู้ช่วยวิจัย อาจขอเก็บข้อมูลในเวชระเบียนเพื่อบันทึกข้อมูลสุขภาพของท่าน ลงในแบบบันทึกข้อมูลของโครงการวิจัยที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย สถาบันบําราศนราดรุ

ความไม่สุขสบาย หรือความเสี่ยงต่ออันตรายที่อาจจะได้รับจากกรรมวิธีการวิจัยมีอะไรบ้าง และวิธีการป้องกัน/แก้ไขที่ผู้วิจัยเตรียมไว้หากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้จากการใช้ยาอิเซทิไมบ์ เช่น ท้องเสีย ไอ ปวดเมื่อยตามร่างกาย แขน-ขา ปวดข้อ เมื่อยล้า คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง มึนงง ตัวเหลือง ตาเหลือง หรือกรณีมีอาการแพ้รุนแรง ในระหว่างที่ใช้ยาวิจัย เช่น ผื่นคัน ผื่นลมพิษ ปากบวม ตาบวม แน่นหน้าอก

หายใจไม่ออก หรือถ้าหากมีการผิดปกติอื่น ควรแจ้งให้ผู้วิจัยทราบทันที หรือมารับการรักษาที่สถาบัน บำราศนราดรุ

ยาไอเซทิโมบ์ที่ท่านได้รับนี้ เป็นขนาดยาที่แนะนำตามปกติ อยู่ในระดับที่ปลอดภัย และในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยนี้ จะมีการติดตามความปลอดภัยของการใช้ยาควบคู่ไปด้วยเสมอ ภายหลังจากเจาะเลือดท่านอาจจะรู้สึกเจ็บปวด บวมแดง ตรงตำแหน่งที่เจาะบ้าง แต่อาการดังกล่าว จะหายไปภายใน 1-3 วัน ซึ่งการเจาะเลือดนี้จะไม่ต่างไปจากการเจาะเลือดตามปกติที่ท่านต้องเจาะเลือดก่อนพบแพทย์ก่อนที่ท่านจะเข้าร่วมโครงการวิจัยแต่อย่างใด

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัย

ท่านจะได้รับยาใหม่ที่อาจลดระดับไขมันชนิดแอลดีแอล และอาจทำให้ผลการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงโดยรวมของท่านดีขึ้น และผลการวิจัยที่ได้จะเป็นประโยชน์ในการเลือกใช้อาหารระดับไขมันในเลือดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยคนไทยที่ได้รับยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์โปรตีนเอส ทั้งนี้เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพในการรักษาและเกิดความปลอดภัยสูงสุดสำหรับผู้ป่วย

ค่าใช้จ่ายที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยจะต้องรับผิดชอบ

สำหรับการวิจัยในครั้งนี้ ผู้วิจัย/ผู้ให้ทุนวิจัย จะเป็นผู้ที่รับผิดชอบค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นในโครงการ ได้แก่ ค่ายาไอเซทิโมบ์ (ยาที่ใช้ในการวิจัย) ค่าตอบแทนอาสาสมัคร และค่าตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

รายละเอียดค่าใช้จ่ายในการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมโครงการวิจัย

1. รายการตรวจที่โครงการวิจัยรับผิดชอบค่าบริการ (ท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย)

- การตรวจวัดระดับไขมันในเลือด
- การตรวจวัดการทำงานของตับ
- การตรวจวัดการทำงานของไต
- การตรวจนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์
- การตรวจวัดค่าเอนไซม์ครีเอทีนไคเนส (creatin kinase; CK) (เฉพาะกรณีมีข้อบ่งชี้ในการตรวจเท่านั้น)

- การตรวจปัสสาวะเพื่อตรวจการตั้งครรภ์ (เฉพาะอาสาสมัครเพศหญิงในวัยเจริญพันธุ์เท่านั้น)

2. รายการตรวจที่ใช้ตามสิทธิการรักษาของท่าน

- การตรวจวัดระดับเซลล์ภูมิคุ้มกัน หรือค่าซีดีสี่ (CD4)
- การตรวจวัดระดับปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (viral load)

คำตอบแทนที่จะได้รับเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย

ในการร่วมโครงการวิจัยนี้ ผู้ป่วยอาจเสียเวลา ในการนี้จะมีค่าชดเชยค่าเดินทางให้ผู้ป่วยครั้งละ 200 บาทต่อราย รวมทั้งสิ้น 5 ครั้งต่อราย และทั้งนี้การนัดติดตามผลการรักษาจะทำตามที่ระบุในโครงการวิจัยนี้เท่านั้น

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการนี้ ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านก็ยังได้รับการรักษาโรคของท่านตามแนวทางการรักษาตามปกติเช่นเดิมที่ท่านเคยได้รับ

หากเกิดอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้ จะติดต่อกับใครและได้รับการปฏิบัติอย่างไร

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้ให้การวิจัย ยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ อันเกี่ยวเนื่องมาจากโครงการวิจัย กรุณาติดต่อ

- | | |
|--|---------------------------------|
| 1. ผู้วิจัย คือ นายแพทย์วีรวุฒิ มโนสุทธิ | ที่หมายเลขโทรศัพท์ 081-408-1240 |
| 2. ผู้ร่วมวิจัย คือ เกสัชกรกฤษฎา บุญทศ | ที่หมายเลขโทรศัพท์ 083-073-9393 |
- ได้ตลอดเวลา ทั้งในและนอกเวลาราชการ

หากท่านมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย จะถามใคร

หากท่านต้องการทราบรายละเอียดเพิ่มเติมเกี่ยวกับโครงการวิจัย หรือท่านมีข้อซักถาม หรือข้อสงสัย ในระหว่างการทำวิจัย กรุณาติดต่อ

ผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่
จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

ทั้งนี้ผู้วิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน
หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัย หรือคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย สถาบันบำราศนราทร
พิจารณายุติการดำเนินงานวิจัย หรือในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้วิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้
ในการวิจัย ทั้งนี้โดยแพทย์ผู้วิจัยเป็นผู้ประเมินว่ามีความรุนแรงในระดับที่จำเป็นต้องออกจากกรวิจัย
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการวิจัย
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านจะได้รับแจ้งข้อมูลนั้น โดยผู้วิจัยหรือผู้วิจัยร่วม
นั้นทันที (ในกรณีที่เป็นการวิจัยเกี่ยวข้องกับการรักษาโดยเฉพาะการใช้ยา)

กรณีที่ผู้วิจัยมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยเพิ่มเติม ทั้งในด้านประโยชน์และโทษ
ผู้วิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบอย่างรวดเร็วโดยไม่ปิดบัง โดยจะนำเสนอข้อมูลต่อท่านเมื่อท่านมาพบแพทย์
เพื่อติดตามผลการรักษาตามที่ระบุในโครงการวิจัย หรือโทรศัพท์แจ้งให้ท่านทราบในกรณีเป็นข้อมูลที่
มีความเร่งด่วน

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ผู้แจ้งข้อมูล

(.....)

วันที่แจ้งข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย/...../.....

ภาคผนวก ค
หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

(Consent Form)

ชื่อโครงการวิจัย

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะสั้นของการใช้ยาไอเซทิไมบ์ร่วมกับยาลดระดับไขมัน
ในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในปัจจุบัน ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มยั้งเอนไซม์โปรตีเอส

วันที่ลงนามให้ความยินยอม

วันที่..... เดือน..... พ.ศ.

ข้าพเจ้า (นาย/นาง/นางสาว) นามสกุล.....

ก่อนที่จะลงนามในหนังสือแสดงความยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับเอกสารชี้แจง
ข้อมูลโครงการวิจัย พร้อมทั้งการอธิบายจากผู้วิจัยให้ทราบถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย
อันตราย หรือ อาการที่อาจเกิดจากการวิจัยหรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจาก
การวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามต่าง ๆ ที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ และไม่ปิดบังซ่อนเร้น
จนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้าเข้าร่วมโครงการนี้ด้วยความสมัครใจ โดยปราศจากการบังคับหรือชักจูง

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิกนี้จะไม่
ผลต่อการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าพึงได้รับในปัจจุบันและในอนาคต

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะ
ในรูปของสรุปผลการวิจัย โดยไม่มีการระบุ ชื่อ-นามสกุล ของข้าพเจ้า การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัว
ข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง จะกระทำด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัย ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาล ตามที่
ระบุในเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ในการวิจัยครั้งนี้ ข้าพเจ้ายินยอมให้ผู้วิจัยเก็บข้อมูลโดยการกรอกข้อมูลในแบบบันทึกข้อมูล
ผู้ป่วยของโครงการวิจัย

ข้าพเจ้าจะได้รับสำเนาเอกสารต่อนี้ อย่างละ 1 ชุด

1. เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
2. หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ที่ข้าพเจ้าได้ลงนามตามวันที่ดังกล่าว

ข้าพเจ้าได้รับทราบข้อความข้างต้นแล้ว และเข้าใจดีทุกประการ จึงได้ลงนามในหนังสือแสดง
ความยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ลงนามผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
(.....) ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง

ลงนามผู้วิจัย
(.....) ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง

ลงนาม.....พยาน
(.....) ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง

ในกรณีผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย อ่านหนังสือไม่ออก มีพยานซึ่งไม่มีส่วนได้ส่วนเสียอยู่ด้วย
ตลอดระยะเวลาที่มีการให้ข้อมูล และผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยหรือผู้แทนโดยชอบธรรมให้ความยินยอม
เข้าร่วมการวิจัย พยานขอยืนยันว่าข้อมูลในหนังสือแสดงความยินยอมหรือข้อมูลในเอกสารอื่นที่ได้รับ
นั้น ได้รับการอธิบายอย่างถูกต้อง และผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยหรือผู้แทนโดยชอบธรรมแสดงว่าเข้าใจ
รายละเอียดต่าง ๆ พร้อมทั้งให้ความยินยอมโดยสมัครใจ จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นพยาน

ลงนามผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
(.....) ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง

ลงนามผู้วิจัย
(.....) ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง

ลงนาม.....พยาน
(.....) ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง



เอกสารประชาสัมพันธ์

ประกาศรับอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย

เรื่อง

ประสิทธิศึภยและความปลอดภัยในระยะสั้น

ของการใช้ยาไอเซทีไมบ์ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือด

ที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในปัจจุบัน ในผู้ที่ได้รับยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส

(รหัสโครงการวิจัย S003h/57)

คุณสมบัติของผู้ป่วยที่สามารถเข้าร่วมในโครงการวิจัย

- มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป (หากเป็นผู้ป่วยเพศหญิง ต้องไม่อยู่ในระหว่างตั้งครรภ์ หรือ ให้นมบุตร)
- ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส โดยมีภาวะไขมันในเลือดสูงร่วมด้วย และได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมันกลุ่มสแตตินเพียงอย่างเดียว หรือ ได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมันกลุ่มสแตตินร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มไฟเบรท อย่างน้อย 6 เดือน ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย
- และแม้จะรักษาด้วยยาลดไขมันแล้วยังคงมีระดับไขมันในเลือดสูงอยู่ โดยที่ระดับไขมันแอลดีแอลยังไม่อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง อย่างน้อย 3 เดือน ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย
 - ไม่เป็นโรคร่วมดังต่อไปนี้ ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคไตวายเรื้อรัง โรคตับอักเสบ และภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์

หากท่านมีความสนใจจะเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครหรือขอทราบรายละเอียดเพิ่มเติมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถสอบถามรายละเอียดหรือขอรับเอกสารชี้แจงโครงการวิจัยเพิ่มเติมได้ที่

- | | |
|--|------------------------|
| 1. ผู้วิจัยหลัก นายแพทย์ วีรวัฒน์ มโนสุทธิ | โทรศัพท์ 0-2590-3408-9 |
| 2. ผู้ร่วมวิจัย เกสัชกร กฤษฏา บุญทศ** | โทรศัพท์ 08-3073-9393 |
| 3. งานประสานงานวิจัย สถาบันบำราศนราดูร | โทรศัพท์ 0-2590-3558 |
| ** ผู้ประสานงานโครงการวิจัย | |



**รายการยาที่มีข้อจำกัดในการใช้ระหว่างการวิจัย
(Concomitant medications)**

ตาราง แสดงรายการยาที่มีข้อจำกัดในการใช้ระหว่างการทำวิจัย*

รายการยาที่ห้ามใช้ (Contraindication)	รายการยาที่ต้องระมัดระวังหากจำเป็นต้องใช้
Ergotamine group (Ergotamine tartrate, Methergin)	Alprazolam, Diazepam
Lovastatin, Simvastatin	Trazodone (ห้ามใช้ Trazodone กรณีผู้ป่วยใช้ยา Saquinavir)
Rivaroxaban	Amitriptyline, Nortriptyline
Amiodarone	Phenytoin, Phenobarbital
Corticosteroid (Fluticasone, Budesonide)	Corticosteroid ตัวอื่น ๆ นอกเหนือจาก Fluticasone และ Budesonide ส่วน Dexamethasone ใช้เฉพาะช่วงเวลาสั้น ๆ เท่านั้น
Sildenafil	Tadalafil, Vardenafil
Midazolam, Triazolam	Finasteride
St.John's Wort preparations	Cholestyramine
	Cyclosporine, Sirolimus, Tacrolimus
	Verapamil, Diltiazem

*การใช้ยารายการดังกล่าวให้อยู่ในดุลยพินิจระหว่างแพทย์ผู้วิจัยและแพทย์ผู้ทำการรักษา



Case Record Form

SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY OF ADDING EZETIMIBE TO CURRENTLY USED LIPID-LOWERING DRUGS IN HIV-INFECTED PATIENTS RECEIVING PROTEASE INHIBITORS

[Research protocol code: S003h/57]

Clinical Trial Site: Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute

Case Record Form | Version 1.3 date 26/07/2557

Patient Code: _____

SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY OF ADDING EZETIMIBE TO CURRENTLY USED LIPID-LOWERING DRUGS IN HIV-INFECTED PATIENTS RECEIVING PROTEASE INHIBITORS

Visit 1: ScreeningScreening Informed Consent Form signed N Y

Date:/...../.....

Part 1: Demographic Data

1. Gender Male Female 2. Age _____ yr 3. Ht _____ cm 4. Wt _____ kg 5. BMI _____ kg/m²
 6. Right to health access 6.1 UC 6.2 SSS 6.3 CSMBS 6.4 Insurance 6.5 Cash
 7. Drug allergy NKDA Hx _____
 8. Social History 8.1 Smoking habit No Yes _____ rolls/day/week
 8.2 Alcohol consumption No Yes _____ servings/day/week
 9. Food habit Vegetarian Non-Vegetarian (Mix) Muslim
 10. Waist circumference _____ inches 11. Family Hx of CHD N Y
 12. Vital signs BP _____ mmHg P _____/min Temp _____ °C RR _____/min

Part 2: History of Present Illness

Medical history: Is there any relevant medical history in the following systems?

Code	System	*Yes	No	Code	System	*Yes	No
2.1	Allergy to any drugs or food			2.10	Cardiovascular		
2.2	Allergy disorder			2.11	Dermatological		
2.3	Drugs within last 1 month			2.12	Musculo-skeletal		
2.4	Asthma			2.13	Haematological		
2.5	Pulmonary tuberculosis			2.14	Neoplasia		
2.6	Diabetes mellitus			2.15	Neurological		
2.7	Hypo/ Hyperthyroidism			2.16	Psychological		
2.8	Gastro-intestinal			2.17	Eyes, ears, nose, throat		
2.9	Hepato-biliary			2.18	Other		

* If **Yes** for any of the above, enter the code for each condition in the boxes below; give further details (including dates) and state if the condition is currently or potentially active. If giving details of surgery please specify the underlying cause. Use a separate line for each.

Code	Details	Currently Active?	
		Yes	No

Recorded by:
(Physician/Investigator/Nurse)

SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY OF ADDING EZETIMIBE TO CURRENTLY USED LIPID-LOWERING DRUGS IN HIV-INFECTED PATIENTS RECEIVING PROTEASE INHIBITORS

Date@1st Visit ____/____/____

Page 2

Part 3: Medicines Receiving Data | Current Medicines

Medicine	Strengths (mg)	Regimen	6 months prior to study	Started/Changed/Stopped Detail* (& Lab i.e., CD4, VL, Lipid profiles, Renal function tests, LFTs)
3.1 ARV				
		○	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		○	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		○	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		○	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.2 Lipid-lowering agents				
		○	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		○	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.3 Other medicines				
		○	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		○	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		○	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		○	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		○	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		○	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	

*Additional Note:

.....

.....

.....

Recorded by:

(Physician/Investigator/Nurse)

Part 4: Physical examination (to be carried out by medical staff only)

Code	System	*Abnormal	Normal
3.1	General Appearance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2	Head and Neck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.3	Eyes, ears, nose, throat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.4	Heart	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.5	Chest and Lungs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.6	Breast	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.7	Abdomen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.8	Pelvic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.9	Neurologic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.10	Mental status	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.11	Skin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.12	Musculo-skeletal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.13	Extremities and back	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* If **Abnormal** enter the code for each condition in the boxes below and give brief details. Please use a separate line for each condition.

Code	Detail	Currently Active?	
		Yes	No

Recorded by:
(Physician)

Part 5: Laboratory Test (Efficacy-related)

Labs invest.	Unit	Ref Range	<u>3 months</u> prior to study	At Screening	Detail
5.1 Lipid profile outcome					
LDL-C	mg/dL	≤ 130			
TG	mg/dL	≤ 150			
HDL-C	mg/dL	≥ 40			
TC	mg/dL	≤ 200			
TC/HDL-C	-	< 4.5 M, < 4.0 F			
LDL-C/HDL-C	-	< 3 M, < 2.5 F			
5.2 Virological outcome					
CD4	cells/mm ³	≥ 200 (≥ 350 is target)			
Viral Load	copies/mL	< 20, undetectable			

Additional Note:
.....
.....
.....
.....
.....

Recorded by:
(Physician/Investigator/Nurse)

Part 6: Laboratory Test (Safety-related)

Labs invest.	Unit	Ref Range	3 months prior to study	At Screening	Result		Detail
					Abnormal	Normal	
6.1 Liver Function Test							
AST	IU/L	0 - 31					
ALT	IU/L	0 - 31					
ALP	IU/L	35 - 104					
Total bilirubin	mg/dL	0 - 1					
direct bilirubin	mg/dL	0 - 0.2					
6.2 Renal Function Test							
BUN	mg/dL	7 - 20					
S _{cr}	mg/dL	0.5 - 0.9					
eGFR	mL/min/1.73 m ² (CKD-EPI equation)	≤ Stage 3B (≥ 45)					
6.3 Complete Blood Count							
WBC	10 ³ /μL	4.5 - 8					
RBC	10 ⁶ /μL	3.7 - 5					
Hb	g/dL	11 - 14					
Hct	%	35 - 41					
MCV	fL	80 - 97					
MCH	pg	25 - 35					
MCHC	g/dL	30 - 36					
RDW	%	13.9 - 16.1					
MPV	fL	7 - 11.5					
PLT Count	10 ³ /μL	140 - 400					
PLT Smear	-	-					
Neutrophil	%	36 - 70					
Lymphocyte	%	23 - 57					
Monocyte	%	2 - 10					
Eosinophil	%	1 - 5					
Basophil	%	0 - 3					
RBC morphology	-	-					
6.4 Muscle related (As indicated)							
CK	IU/L	38 - 174					
6.5 Pregnancy Test (Female Only)							
Preg Test	-	Neg (⊖)					

All Final Lab Results: Normal Abnormal not contradict Abnormal contradict study**

**Descriptions:

.....

.....

.....

.....

Recorded by:
(Physician/Investigator/Nurse)

Part 7: Inclusion & Exclusion criteria

1. Inclusion criteria	Yes	No*
1.1 Subject is competent and willing to sign consent form.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.2 Ages ≥ 18 years old male or female who was HIV-infected with dyslipidemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3 Receiving protease inhibitors which unchanged dosage and regimen within 6 months prior to the study	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.4 Receiving lipid-lowering drugs (statins alone or combination therapy with statins + fibrates) which unchanged dosage and regimen within 6 months prior to the study	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.5 Has hyperlipidemia over 3 months prior to the study	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* If any inclusion criteria are ticked **No** then the patient is not eligible for the study.

2. Exclusion criteria	Yes*	No
2.1 For female: pregnant or lactating	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2 Abnormal laboratory values on the laboratory evaluations		
2.2.1 LFTs (AST, ALT > 3X of ULN)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2.2 Renal function tests (CKD stage ≥ stage 3B)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2.3 Complete blood count (PLT < 100,000 cell/mcL)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2.4 CD4 < 200 cell/mm ³	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.3 Concomitant use of medicines or herbs that might interfere with lipid metabolism such as corticosteroids, phenytoin, amiodarone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.4 History/evidence of gastrointestinal disorders, GI malabsorption	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.5 History/evidence of diseases or syndromes that might interfere with lipid metabolism such as diabetes, liver diseases, thyroid disorders	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.6 Blindness or others disabilities that might affected the patient self-care	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.7 History of drug allergy to ezetimibe or its components	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* If any exclusion criteria are ticked **Yes** then the patient is not eligible for the study.

Part 8: Subject is SUITABLE /UNSUITABLE to participate in the study.

SUITABLE (ENROLLMENT TO STUDY PERIOD, SUBJECT ID _____)

UNSUITABLE (Please specify)

.....

Recorded by:
 (Physician/Investigator/Nurse)

Checked by:
 (Physician/Investigator)

Visit 2: Study Period I (Week 6) Date/...../..... | Subject ID _____

1. Starting date on Day 1 (Ezetimibe 10 mg OD): / /
2. Ending date @Visit 1, Day 42 or Day (Ezetimibe 10 mg OD): / /
3. Ht _____ cm 4. Wt _____ kg 5. BMI _____ kg/m² 6. Waist circumference _____ inches
7. Vital signs BP _____ mmHg P _____ /min Temp _____ °C RR _____ /min

Part 1: Physical examination (to be carried out by medical staff only)

Code	System	*Abnormal	Normal
1.1	General Appearance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.2	Head and Neck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3	Eyes, ears, nose, throat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.4	Heart	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.5	Chest and Lungs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.6	Breast	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.7	Abdomen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.8	Pelvic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.9	Neurologic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.10	Mental status	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.11	Skin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.12	Musculo-skeletal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.13	Extremities and back	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* If **Abnormal** enter the code for each condition in the boxes below and give brief details. Please use a separate line for each condition.

Code	Detail	Currently Active?	
		Yes	No

Recorded by:
(Physician)

Part 2: Medicines Receiving Data | Current Medicines

Medicine	Strengths (mg)	Regimen	Week 6	Detail* (& Lab i.e., CD4, VL, Lipid profiles, Renal function tests, LFTs)
2.1 ARV				
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.2 Lipid-lowering agents				
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
Ezetimibe	10	1x1 ⊖ pc	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.3 Other medicines				
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	

Exclude [if N found at ONCE! only 2.1 & 2.2] Continuing to the next visit

*Additional Note:

Recorded by:
 (Physician/Investigator/Nurse)

Part 3: Laboratory Test (Efficacy-related)

Labs invest.	Unit	Ref Range	At Screening	Week 6	Detail
3.1 Lipid profile outcome					
LDL-C	mg/dL	≤ 130			
TG	mg/dL	≤ 150			
HDL-C	mg/dL	≥ 40			
TC	mg/dL	≤ 200			
TC/HDL-C	-	< 4.5 M, < 4.0 F			
LDL-C/HDL-C	-	< 3 M, < 2.5 F			
3.2 Virological outcome					
CD4	cells/mm ³	≥ 200 (≥ 350 is target)			
Viral Load	copies/mL	< 20, undetectable			

Recorded by:
 (Physician/Investigator/Nurse)

Part 4: Laboratory Test (Safety-related)

Labs invest.	Unit	Ref Range	At Screening	Week 6	Detail
4.1 Liver Function Test					
AST	IU/L	0 - 31			
ALT	IU/L	0 - 31			
ALP	IU/L	35 - 104			
Total bilirubin	mg/dL	0 - 1			
direct bilirubin	mg/dL	0 - 0.2			
4.2 Renal Function Test					
BUN	mg/dL	7 - 20			
S _{cr}	mg/dL	0.5 - 0.9			
eGFR	ml/min/1.73 m ² (CKD-EPI equation)	≤ Stage 3B (≥ 45)			
4.3 Complete Blood Count					
WBC	10 ³ /μL	4.5 - 8			
RBC	10 ⁶ /μL	3.7 - 5			
Hb	g/dL	11 - 14			
Hct	%	35 - 41			
MCV	fl	80 - 97			
MCH	pg	25 - 35			
MCHC	g/dL	30 - 36			
RDW	%	13.9 - 16.1			
MPV	fl	7 - 11.5			
PLT Count	10 ³ /μL	140 - 400			
PLT Smear	-	-			
Neutrophil	%	36 - 70			
Lymphocyte	%	23 - 57			
Monocyte	%	2 - 10			
Eosinophil	%	1 - 5			
Basophil	%	0 - 3			
RBC morphology	-	-			
4.4 Muscle related (As indicated)					
CK	IU/L	38 - 174			
4.5 Pregnancy Test (Female Only, as indicated)					
Preg Test	-	Neg (⊖)			
4.6 Other					
Blood Sugar	mg/dL	100 - 125			

All Final Lab Results: Normal Abnormal not contradict Abnormal contradict study**

**Descriptions:.....

Recorded by:
 (Physician/Investigator/Nurse)

Part 5: Adverse drug events (ADEs) follows up | Check List

Signs & Symptoms	At Screening	Week 6	Detail
5.1 Gastrointestinal & urinary			
1.Diarrhea	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.Nausea/Vomiting	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.Increase liver enzymes	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.1 <input type="checkbox"/> AST	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.2 <input type="checkbox"/> ALT	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.3 <input type="checkbox"/> AP	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.4 <input type="checkbox"/> CK	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
4.Cholelithiasis/cholecystitis	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.Jaundice	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
6.Pancreatitis	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
7.Abdominal pain	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
8.Urine disorders	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.2 Respiratory			
1.Cough	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.Upper Respiratory tract symptoms; Nasopharyngitis, Sinusitis, URI,	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.3 Immunology			
1.Anaphylaxis	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.Angioedema	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.Rash	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
4.Urticaria	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.4 Musculoskeletal system			
1.Myalgia	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.Myopathy	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.Rhabdomyolysis	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
4.Arthralgia	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.Fatigue	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
6.Back pain	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.5 Nervous system			
1.Dizziness	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.Paresthesia	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.Headache	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.6 Psychiatry			
1.Depression	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.7 Hematology			
1.Thrombocytopenia	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	

* If **Abnormal (Y-YES)** enter the code for each condition in the boxes (Next Page) and give brief details. Please use a separate line for each condition.

Date, (Week)	Code	Detail	Serious or Not?
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y

Did any serious adverse event/adverse event occur during this period of the study? (If Yes fill serious adverse event/adverse event record form) Yes No (At Week/Date

* If occurred AE, SAE, ADR please recorded and report to Principle Investigator

.....

AE/ADR Management Change/modified Lipid lowering agents Change/modified ARV Others

.....

Recorded by:
 (Physician/Investigator/ Nurse)

Part 6: Drug Interactions & management

Drug Interactions Found Not found Clinical Significant Not Significant

Drug Interactions: + + class 1 2 3 4
 ADRs (cause from DI)
 Management* Change/modified Lipid lowering agents Change/modified ARV Others

* If any changes in Dosage or Regimen of ARV or Lipid-lowering agent, patient must be **excluded**.

Recorded by:
 (Physician/Investigator/Nurse)

Part 7: Life Style screening

Life Style Screening	Note	At screening	Week 6	Detail
1 Smoking habit	Note			No or Yes
.....rolls/day/week		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2 Alcohol consumption	Note			No or Yes
.....drinks/day/week		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3 Sedentary (Activities/work)	Note (Routine life style)			No or Yes
.....		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
4 Exercise data	Note			No or Yes
< 30 min/day/week		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<u>2-3 days/week as recommendation:</u>
30 - 45 min/day/week		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
> 45 min/day/week		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5 Diet control	Note (Types of foods)			No or Yes
<input type="checkbox"/> High Fat		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<u>Food consumption behavior:</u>
<input type="checkbox"/> High Protein		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
<input type="checkbox"/> High Carbohydrate		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
<input type="checkbox"/> Vegetarian/Dietary fiber		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	

Additional note: [Other medicines prescribed or Self-medication data included (Exception from research medicines)]

.....

.....

.....

.....

.....

Recorded by:
(Physician/Investigator/Nurse)

Part 8: Medication Adherence follows up

Medicine	Strengths (mg)	Regimen	Dispensed (Tab)	Remain (Tab)	% Adherence	Detail
8.1 ARV						
		⊙				
		⊙				
		⊙				
		⊙				
8.2 Lipid-lowering agents						
		⊙				
		⊙				
Ezetimibe	10	1x1 ⊙ pc				

- Exclude at Week ____ [if participant has adherence levels less than 80%]
- Continuing the Next Visit to Completed the Study [if participant has adherence levels more than 80%]

Medication Adherence Calculations: [Pills count method]

$$\% \text{ Adherence} = \frac{\text{Number of pills prescribed (or supposed to be taken)} - \text{Number of pills missed}}{\text{Number of pills prescribed (or supposed to be taken)}} \times 100$$

Part 9: Risk Assessment for estimating 10-year Risk of Having a Heart Attack

9.1 10-Year CHD Risk Score (RAMA-EGAT Heart Score; Traditional risk factor, Simplified):

Score	-2	0	2	3	4	5	6	8	10													
Age	35-39	40-44	45-49		50-54		55-59	60-65	≥ 65													
Gender		Female		Male																		
Chol (mg/dL)		< 280				≥ 280 or drug therapy																
Smoking		No	Yes																			
DM		No				Yes																
HT		No		Yes																		
Waist circumference*		Below			Above																	
*Waist circumference: male ≥ 36 inches, female ≥ 32 inches																						
Total Score	-2	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	≥20
10-yr Risk (%)	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	4	4	5	6	8	9	11	14	16	20

10-year CHD Risk assesses. (RAMA-EGAT Heart Score)

At Screening (Week 0) Score% (.....%)
 Week 6 Score% (.....%)

9.2 10-Year CHD Risk Score (Framingham Risk Score):

Men						Women													
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						Total													
Cholesterol		Points				Cholesterol		Points											
		Age 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79			Age 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79						
<160		0	0	0	0	0	<160		0	0	0	0	0						
160-199		4	3	2	1	0	160-199		4	3	2	1	1						
200-239		7	5	3	1	0	200-239		8	6	4	2	1						
240-279		9	6	4	2	1	240-279		11	8	5	3	2						
280		11	8	5	3	1	280		13	10	7	4	2						
Points						Points													
		Age 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79			Age 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79						
Nonsmoker		0	0	0	0	0	Nonsmoker		0	0	0	0	0						
Smoker		8	5	3	1	1	Smoker		9	7	4	2	1						
HDL (mg/dL)		Points		Systolic BP (mmHg)		Untreated		Treated		HDL (mg/dL)		Points		Systolic BP (mmHg)		Untreated		Treated	
60		-1		<120		0		0		60		-1		<120		0		0	
50-59		0		120-129		0		1		50-59		0		120-129		1		3	
40-49		1		130-139		1		2		40-49		1		130-139		2		4	
<40		2		140-159		1		2		<40		2		140-159		3		5	
				160		2		3						160		4		6	
Point Total		10-Year Risk %				Point Total		10-Year Risk %											
<0		<1				<9		<1											
0-4		1				9-12		1											
5-6		2				13-14		2											
7		3				15		3											
8		4				16		4											
9		5				17		5											
10		6				18		6											
11		8				19		8											
12		10				20		11											
13		12				21		14											
14		16				22		17											
15		20				23		22											
16		25				24		27											
17		30				25		30											

Week 0 (SBP _____ mmHg) 10-Year Risk Score = _____ % H I L
Week 6 (SBP _____ mmHg) 10-Year Risk Score = _____ % H I L

These categories are based on guidelines established by the National Cholesterol Education Program.
H > Highest risk: A greater than 20% risk that patient will develop a heart attack or die from coronary disease in the next 10 years.
 This risk can be reduced by addressing and managing patient's risk factors with the help of doctor.
I > Intermediate risk: A 10 to 20% risk that patient will develop a heart attack or die from coronary disease in the next 10 years.
 This risk can be reduced by addressing and managing patient's risk factors with the help of doctor.
L > Low risk: Less than 10% risk that patient will develop a heart attack or die from coronary disease in the next 10 years.
 Continue to manage patient's risk factors and visit doctor regularly to assess patient's risk.

Recorded by:
 (Physician/Investigator/Nurse)

Case Record Form | Version 1.3 date 26/07/2557

Patient Code: _____

SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY OF ADDING EZETIMIBE TO CURRENTLY USED LIPID-LOWERING DRUGS IN HIV-INFECTED PATIENTS RECEIVING PROTEASE INHIBITORS

9.3 5-Year Risk Score (D:A:D Score) based on DAD risk score equation:Currently Smoker N Y Previous Smoker N Y DM N Y Familial CVD Hx N YCurrently IDV N Y ____ yr Currently LPV N Y ____ yr Currently ABC N Y

Week 0 (SBP ____ mmHg, TC ____ mg/dL, HDL ____ mg/dL) *5-Year Risk Score = ____%

Week 6 (SBP ____ mmHg, TC ____ mg/dL, HDL ____ mg/dL) *5-Year Risk Score = ____%

[*calculated from DAD website (<http://www.cphiv.dk/>)]

SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY OF ADDING EZETIMIBE TO CURRENTLY USED LIPID-LOWERING DRUGS IN HIV-INFECTED PATIENTS RECEIVING PROTEASE INHIBITORS

Date@1st Visit ____/____/____

Page 15

Visit 3: Study Period II (Week 12) Date/...../..... | Subject ID _____

- 1. Starting date on Day 1 (Ezetimibe 10 mg OD): / /
- 2. Ending date @Visit 2, Day 84 or Day (Ezetimibe 10 mg OD): / /
- 3. Ht _____ cm 4. Wt _____ kg 5. BMI _____ kg/m² 6. Waist circumference _____ inches
- 7. Vital signs BP _____ mmHg P _____ /min Temp _____ °C RR _____ /min

Part 1: Physical examination (to be carried out by medical staff only)

Code	System	*Abnormal	Normal
1.1	General Appearance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.2	Head and Neck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3	Eyes, ears, nose, throat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.4	Heart	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.5	Chest and Lungs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.6	Breast	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.7	Abdomen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.8	Pelvic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.9	Neurologic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.10	Mental status	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.11	Skin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.12	Musculo-skeletal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.13	Extremities and back	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* If **Abnormal** enter the code for each condition in the boxes below and give brief details. Please use a separate line for each condition.

Code	Detail	Currently Active?	
		Yes	No

Recorded by:
(Physician)

Part 2: Medicines Receiving Data | Current Medicines

Medicine	Strengths (mg)	Regimen	Week 6	Detail* (& Lab i.e., CD4, VL, Lipid profiles, Renal function tests, LFTs)
2.1 ARV				
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.2 Lipid-lowering agents				
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
Ezetimibe	10	1x1 ⊖ pc	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.3 Other medicines				
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	

Exclude [if N found at ONCE! only 2.1 & 2.2] Continuing to the next visit

*Additional Note:

Recorded by:
 (Physician/Investigator/Nurse)

Part 3: Laboratory Test (Efficacy-related)

Labs invest.	Unit	Ref Range	At Screening	Week 6	Detail
3.1 Lipid profile outcome					
LDL-C	mg/dL	≤ 130			
TG	mg/dL	≤ 150			
HDL-C	mg/dL	≥ 40			
TC	mg/dL	≤ 200			
TC/HDL-C	-	< 4.5 M, < 4.0 F			
LDL-C/HDL-C	-	< 3 M, < 2.5 F			
3.2 Virological outcome					
CD4	cells/mm ³	≥ 200 (≥ 350 is target)			
Viral Load	copies/mL	< 20, undetectable			

Recorded by:
 (Physician/Investigator/Nurse)

Part 4: Laboratory Test (Safety-related)

Labs invest.	Unit	Ref Range	At Screening	Week 6	Detail
4.1 Liver Function Test					
AST	IU/L	0 - 31			
ALT	IU/L	0 - 31			
ALP	IU/L	35 - 104			
Total bilirubin	mg/dL	0 - 1			
direct bilirubin	mg/dL	0 - 0.2			
4.2 Renal Function Test					
BUN	mg/dL	7 - 20			
S _{cr}	mg/dL	0.5 - 0.9			
eGFR	ml/min/1.73 m ² (CKD-EPI equation)	≤ Stage 3B (≥ 45)			
4.3 Complete Blood Count					
WBC	10 ³ /μL	4.5 - 8			
RBC	10 ⁶ /μL	3.7 - 5			
Hb	g/dL	11 - 14			
Hct	%	35 - 41			
MCV	fl	80 - 97			
MCH	pg	25 - 35			
MCHC	g/dL	30 - 36			
RDW	%	13.9 - 16.1			
MPV	fl	7 - 11.5			
PLT Count	10 ³ /μL	140 - 400			
PLT Smear	-	-			
Neutrophil	%	36 - 70			
Lymphocyte	%	23 - 57			
Monocyte	%	2 - 10			
Eosinophil	%	1 - 5			
Basophil	%	0 - 3			
RBC morphology	-	-			
4.4 Muscle related (As indicated)					
CK	IU/L	38 - 174			
4.5 Pregnancy Test (Female Only, as indicated)					
Preg Test	-	Neg (⊖)			
4.6 Other					
Blood Sugar	mg/dL	100 - 125			

All Final Lab Results: Normal Abnormal not contradict Abnormal contradict study**

**Descriptions:.....

Recorded by:
 (Physician/Investigator/Nurse)

Part 5: Adverse drug events (ADEs) follows up | Check List

Signs & Symptoms	At Screening	Week 6	Detail
5.1 Gastrointestinal & urinary			
1.Diarrhea	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.Nausea/Vomiting	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.Increase liver enzymes	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.1 <input type="checkbox"/> AST	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.2 <input type="checkbox"/> ALT	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.3 <input type="checkbox"/> AP	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.4 <input type="checkbox"/> CK	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
4.Cholelithiasis/cholecystitis	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.Jaundice	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
6.Pancreatitis	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
7.Abdominal pain	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
8.Urine disorders	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.2 Respiratory			
1.Cough	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.Upper Respiratory tract symptoms; Nasopharyngitis, Sinusitis, URI)	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.3 Immunology			
1.Anaphylaxis	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.Angioedema	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.Rash	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
4.Urticaria	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.4 Musculoskeletal system			
1.Myalgia	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.Myopathy	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.Rhabdomyolysis	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
4.Arthralgia	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.Fatigue	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
6.Back pain	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.5 Nervous system			
1.Dizziness	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.Paresthesia	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.Headache	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.6 Psychiatry			
1.Depression	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.7 Hematology			
1.Thrombocytopenia	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	

* If **Abnormal (Y-YES)** enter the code for each condition in the boxes (Next Page) and give brief details. Please use a separate line for each condition.

Date, (Week)	Code	Detail	Serious or Not?
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y

Did any serious adverse event/adverse event occur during this period of the study? (If Yes fill serious adverse event/adverse event record form) Yes No (At Week/Date)

* If occurred AE, SAE, ADR please recorded and report to Principle Investigator

.....

AE/ADR Management Change/modified Lipid lowering agents Change/modified ARV Others

.....

Recorded by:
 (Physician/Investigator/ Nurse)

Part 6: Drug Interactions & management

Drug Interactions Found Not found Clinical Significant Not Significant

Drug Interactions: + + class <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ADRs (cause from DI) Management* <input type="checkbox"/> Change/modified Lipid lowering agents <input type="checkbox"/> Change/modified ARV <input type="checkbox"/> Others

* If any changes in Dosage or Regimen of ARV or Lipid-lowering agent, patient must be **excluded**.

Recorded by:
 (Physician/Investigator/Nurse)

Part 7: Life Style screening

Life Style Screening	Note	At screening	Week 6	Detail
1 Smoking habit	Note			No or Yes
.....rolls/day/week		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2 Alcohol consumption	Note			No or Yes
.....drinks/day/week		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3 Sedentary (Activities/work)	Note (Routine life style)			No or Yes
.....		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
4 Exercise data	Note			No or Yes
< 30 min/day/week		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<u>2-3 days/week as recommendation:</u>
30 - 45 min/day/week		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
> 45 min/day/week		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5 Diet control	Note (Types of foods)			No or Yes
<input type="checkbox"/> High Fat		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<u>Food consumption behavior:</u>
<input type="checkbox"/> High Protein		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
<input type="checkbox"/> High Carbohydrate		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
<input type="checkbox"/> Vegetarian/Dietary fiber		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	

Additional note: [Other medicines prescribed or Self-medication data included (Exception from research medicines)]

.....

.....

.....

.....

.....

Recorded by:
(Physician/Investigator/Nurse)

Part 8: Medication Adherence follows up

Medicine	Strengths (mg)	Regimen	Dispensed (Tab)	Remain (Tab)	% Adherence	Detail
8.1 ARV						
		⊙				
		⊙				
		⊙				
		⊙				
8.2 Lipid-lowering agents						
		⊙				
		⊙				
Ezetimibe	10	1x1 ⊙ pc				

- Exclude at Week ____ [if participant has adherence levels less than 80%]
- Continuing the Next Visit to Completed the Study [if participant has adherence levels more than 80%]

Medication Adherence Calculations: [Pills count method]

$$\% \text{ Adherence} = \frac{\text{Number of pills prescribed (or supposed to be taken)} - \text{Number of pills missed}}{\text{Number of pills prescribed (or supposed to be taken)}} \times 100$$

Part 9: Risk Assessment for estimating 10-year Risk of Having a Heart Attack

9.1 10-Year CHD Risk Score (RAMA-EGAT Heart Score; Traditional risk factor, Simplified):

Score	-2	0	2	3	4	5	6	8	10													
Age	35-39	40-44	45-49		50-54		55-59	60-65	≥ 65													
Gender		Female		Male																		
Chol (mg/dL)		< 280				≥ 280 or drug therapy																
Smoking		No	Yes																			
DM		No				Yes																
HT		No		Yes																		
Waist circumference*		Below				Above																
*Waist circumference: male ≥ 36 inches, female ≥ 32 inches																						
Total Score	-2	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	≥20
10-yr Risk (%)	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	4	4	5	6	8	9	11	14	16	20

10-year CHD Risk assesses. (RAMA-EGAT Heart Score)

At Screening (Week 0) Score% (.....%)
 Week 6 Score% (.....%)

9.2 10-Year CHD Risk Score (Framingham Risk Score):

Men						Women													
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						Total													
Cholesterol		Points				Cholesterol		Points											
		Age 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79			Age 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79						
<160		0	0	0	0	0	<160		0	0	0	0	0						
160-199		4	3	2	1	0	160-199		4	3	2	1	1						
200-239		7	5	3	1	0	200-239		8	6	4	2	1						
240-279		9	6	4	2	1	240-279		11	8	5	3	2						
280		11	8	5	3	1	280		13	10	7	4	2						
Points						Points													
		Age 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79			Age 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79						
Nonsmoker		0	0	0	0	0	Nonsmoker		0	0	0	0	0						
Smoker		8	5	3	1	1	Smoker		9	7	4	2	1						
HDL (mg/dL)		Points		Systolic BP (mmHg)		Untreated		Treated		HDL (mg/dL)		Points		Systolic BP (mmHg)		Untreated		Treated	
60		-1		<120		0		0		60		-1		<120		0		0	
50-59		0		120-129		0		1		50-59		0		120-129		1		3	
40-49		1		130-139		1		2		40-49		1		130-139		2		4	
<40		2		140-159		1		2		<40		2		140-159		3		5	
				160		2		3						160		4		6	
Point Total		10-Year Risk %				Point Total		10-Year Risk %											
<0		<1				<9		<1											
0-4		1				9-12		1											
5-6		2				13-14		2											
7		3				15		3											
8		4				16		4											
9		5				17		5											
10		6				18		6											
11		8				19		8											
12		10				20		11											
13		12				21		14											
14		16				22		17											
15		20				23		22											
16		25				24		27											
17		30				25		30											

Week 0 (SBP _____ mmHg) 10-Year Risk Score = _____ % H I L
Week 6 (SBP _____ mmHg) 10-Year Risk Score = _____ % H I L

These categories are based on guidelines established by the National Cholesterol Education Program.
H > Highest risk: A greater than 20% risk that patient will develop a heart attack or die from coronary disease in the next 10 years.
 This risk can be reduced by addressing and managing patient's risk factors with the help of doctor.
I > Intermediate risk: A 10 to 20% risk that patient will develop a heart attack or die from coronary disease in the next 10 years.
 This risk can be reduced by addressing and managing patient's risk factors with the help of doctor.
L > Low risk: Less than 10% risk that patient will develop a heart attack or die from coronary disease in the next 10 years.
 Continue to manage patient's risk factors and visit doctor regularly to assess patient's risk.

Recorded by:
 (Physician/Investigator/Nurse)

Case Record Form | Version 1.3 date 26/07/2557

Patient Code: _____

SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY OF ADDING EZETIMIBE TO CURRENTLY USED LIPID-LOWERING DRUGS IN HIV-INFECTED PATIENTS RECEIVING PROTEASE INHIBITORS

9.3 5-Year Risk Score (D:A:D Score) based on DAD risk score equation:Currently Smoker N Y Previous Smoker N Y DM N Y Familial CVD Hx N YCurrently IDV N Y ____ yr Currently LPV N Y ____ yr Currently ABC N Y

Week 0 (SBP ____ mmHg, TC ____ mg/dL, HDL ____ mg/dL) *5-Year Risk Score = ____%

Week 6 (SBP ____ mmHg, TC ____ mg/dL, HDL ____ mg/dL) *5-Year Risk Score = ____%

[*calculated from DAD website (<http://www.cphiv.dk/>)]

SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY OF ADDING EZETIMIBE TO CURRENTLY USED LIPID-LOWERING DRUGS IN HIV-INFECTED PATIENTS RECEIVING PROTEASE INHIBITORS

Date@1st Visit ____/____/____

Page 24

Visit 4: Study Period III (Week 18) Date/...../..... | Subject ID _____

- 1. Starting date on Day 1 (Ezetimibe 10 mg OD): / /
- 2. Ending date @Visit 3, Day 126 or Day (Ezetimibe 10 mg OD): / /
- 3. Ht _____ cm 4. Wt _____ kg 5. BMI _____ kg/m² 6. Waist circumference _____ inches
- 7. Vital signs BP _____ mmHg P _____ /min Temp _____ °C RR _____ /min

Part 1: Physical examination (to be carried out by medical staff only)

Code	System	*Abnormal	Normal
1.1	General Appearance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.2	Head and Neck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3	Eyes, ears, nose, throat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.4	Heart	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.5	Chest and Lungs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.6	Breast	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.7	Abdomen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.8	Pelvic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.9	Neurologic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.10	Mental status	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.11	Skin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.12	Musculo-skeletal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.13	Extremities and back	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* If **Abnormal** enter the code for each condition in the boxes below and give brief details. Please use a separate line for each condition.

Code	Detail	Currently Active?	
		Yes	No

Recorded by:
(Physician)

Part 2: Medicines Receiving Data | Current Medicines

Medicine	Strengths (mg)	Regimen	Week 6	Detail* (& Lab i.e., CD4, VL, Lipid profiles, Renal function tests, LFTs)
2.1 ARV				
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.2 Lipid-lowering agents				
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
Ezetimibe	10	1x1 ⊖ pc	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.3 Other medicines				
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
		⊖	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	

Exclude [if N found at ONCE! only 2.1 & 2.2] Continuing to the next visit

*Additional Note:

Recorded by:
 (Physician/Investigator/Nurse)

Part 3: Laboratory Test (Efficacy-related)

Labs invest.	Unit	Ref Range	At Screening	Week 6	Detail
3.1 Lipid profile outcome					
LDL-C	mg/dL	≤ 130			
TG	mg/dL	≤ 150			
HDL-C	mg/dL	≥ 40			
TC	mg/dL	≤ 200			
TC/HDL-C	-	< 4.5 M, < 4.0 F			
LDL-C/HDL-C	-	< 3 M, < 2.5 F			
3.2 Virological outcome					
CD4	cells/mm ³	≥ 200 (≥ 350 is target)			
Viral Load	copies/mm ³	< 20, undetectable			

Recorded by:
 (Physician/Investigator/Nurse)

Part 4: Laboratory Test (Safety-related)

Labs invest.	Unit	Ref Range	At Screening	Week 6	Detail
4.1 Liver Function Test					
AST	IU/L	0 - 31			
ALT	IU/L	0 - 31			
ALP	IU/L	35 - 104			
Total bilirubin	mg/dL	0 - 1			
direct bilirubin	mg/dL	0 - 0.2			
4.2 Renal Function Test					
BUN	mg/dL	7 - 20			
S _{cr}	mg/dL	0.5 - 0.9			
eGFR	ml/min/1.73 m ² (CKD-EPI equation)	≤ Stage 3B (≥ 45)			
4.3 Complete Blood Count					
WBC	10 ³ /μL	4.5 - 8			
RBC	10 ⁶ /μL	3.7 - 5			
Hb	g/dL	11 - 14			
Hct	%	35 - 41			
MCV	fl	80 - 97			
MCH	pg	25 - 35			
MCHC	g/dL	30 - 36			
RDW	%	13.9 - 16.1			
MPV	fl	7 - 11.5			
PLT Count	10 ³ /μL	140 - 400			
PLT Smear	-	-			
Neutrophil	%	36 - 70			
Lymphocyte	%	23 - 57			
Monocyte	%	2 - 10			
Eosinophil	%	1 - 5			
Basophil	%	0 - 3			
RBC morphology	-	-			
4.4 Muscle related (As indicated)					
CK	IU/L	38 - 174			
4.5 Pregnancy Test (Female Only, as indicated)					
Preg Test	-	Neg (⊖)			
4.6 Other					
Blood Sugar	mg/dL	100 - 125			

All Final Lab Results: Normal Abnormal not contradict Abnormal contradict study**

**Descriptions:.....

Recorded by:
 (Physician/Investigator/Nurse)

Part 5: Adverse drug events (ADEs) follows up | Check List

Signs & Symptoms	At Screening	Week 6	Detail
5.1 Gastrointestinal & urinary			
1.Diarrhea	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.Nausea/Vomiting	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.Increase liver enzymes	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.1 <input type="checkbox"/> AST	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.2 <input type="checkbox"/> ALT	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.3 <input type="checkbox"/> AP	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.4 <input type="checkbox"/> CK	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
4.Cholelithiasis/cholecystitis	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.Jaundice	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
6.Pancreatitis	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
7.Abdominal pain	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
8.Urine disorders	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.2 Respiratory			
1.Cough	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.Upper Respiratory tract symptoms; Nasopharyngitis, Sinusitis, URI,	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.3 Immunology			
1.Anaphylaxis	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.Angioedema	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.Rash	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
4.Urticaria	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.4 Musculoskeletal system			
1.Myalgia	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.Myopathy	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.Rhabdomyolysis	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
4.Arthralgia	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.Fatigue	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
6.Back pain	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.5 Nervous system			
1.Dizziness	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.Paresthesia	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.Headache	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.6 Psychiatry			
1.Depression	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.7 Hematology			
1.Thrombocytopenia	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	

* If **Abnormal (Y-YES)** enter the code for each condition in the boxes (Next Page) and give brief details. Please use a separate line for each condition.

Date, (Week)	Code	Detail	Serious or Not?
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y

Did any serious adverse event/adverse event occur during this period of the study? (If Yes fill serious adverse event/adverse event record form) Yes No (At Week/Date)

* If occurred AE, SAE, ADR please recorded and report to Principle Investigator

.....

AE/ADR Management Change/modified Lipid lowering agents Change/modified ARV Others

.....

Recorded by:
 (Physician/Investigator/ Nurse)

Part 6: Drug Interactions & management

Drug Interactions Found Not found Clinical Significant Not Significant

Drug Interactions: + + class <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ADRs (cause from DI) Management* <input type="checkbox"/> Change/modified Lipid lowering agents <input type="checkbox"/> Change/modified ARV <input type="checkbox"/> Others

* If any changes in Dosage or Regimen of ARV or Lipid-lowering agent, patient must be **excluded**.

Recorded by:
 (Physician/Investigator/Nurse)

Part 7: Life Style screening

Life Style Screening	Note	At screening	Week 6	Detail
1 Smoking habit	Note			No or Yes
.....rolls/day/week		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2 Alcohol consumption	Note			No or Yes
.....drinks/day/week		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3 Sedentary (Activities/work)	Note (Routine life style)			No or Yes
.....		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
4 Exercise data	Note			No or Yes
< 30 min/day/week		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<u>2-3 days/week as recommendation:</u>
30 - 45 min/day/week		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
> 45 min/day/week		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5 Diet control	Note (Types of foods)			No or Yes
<input type="checkbox"/> High Fat		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<u>Food consumption behavior:</u>
<input type="checkbox"/> High Protein		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
<input type="checkbox"/> High Carbohydrate		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
<input type="checkbox"/> Vegetarian/Dietary fiber		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	

Additional note: [Other medicines prescribed or Self-medication data included (Exception from research medicines)]

.....

.....

.....

.....

.....

Recorded by:
(Physician/Investigator/Nurse)

Part 8: Medication Adherence follows up

Medicine	Strengths (mg)	Regimen	Dispensed (Tab)	Remain (Tab)	% Adherence	Detail
8.1 ARV						
		⊙				
		⊙				
		⊙				
		⊙				
8.2 Lipid-lowering agents						
		⊙				
		⊙				
Ezetimibe	10	1x1 ⊙ pc				

- Exclude at Week ____ [if participant has adherence levels less than 80%]
- Continuing the Next Visit to Completed the Study [if participant has adherence levels more than 80%]

Medication Adherence Calculations: [Pills count method]

$$\% \text{ Adherence} = \frac{\text{Number of pills prescribed (or supposed to be taken)} - \text{Number of pills missed}}{\text{Number of pills prescribed (or supposed to be taken)}} \times 100$$

Part 9: Risk Assessment for estimating 10-year Risk of Having a Heart Attack

9.1 10-Year CHD Risk Score (RAMA-EGAT Heart Score; Traditional risk factor, Simplified):

Score	-2	0	2	3	4	5	6	8	10													
Age	35-39	40-44	45-49		50-54		55-59	60-65	≥ 65													
Gender		Female		Male																		
Chol (mg/dL)		< 280				≥ 280 or drug therapy																
Smoking		No	Yes																			
DM		No				Yes																
HT		No	Yes																			
Waist circumference*		Below				Above																
*Waist circumference: male ≥ 36 inches, female ≥ 32 inches																						
Total Score	-2	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	≥20
10-yr Risk (%)	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	4	4	5	6	8	9	11	14	16	20

10-year CHD Risk assesses. (RAMA-EGAT Heart Score)

At Screening (Week 0) Score% (.....%)
 Week 6 Score% (.....%)

9.2 10-Year CHD Risk Score (Framingham Risk Score):

Men						Women													
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						Total													
Cholesterol		Points				Cholesterol		Points											
		Age 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79			Age 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79						
<160		0	0	0	0	0	<160		0	0	0	0	0						
160-199		4	3	2	1	0	160-199		4	3	2	1	1						
200-239		7	5	3	1	0	200-239		8	6	4	2	1						
240-279		9	6	4	2	1	240-279		11	8	5	3	2						
280		11	8	5	3	1	280		13	10	7	4	2						
Points						Points													
		Age 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79			Age 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79						
Nonsmoker		0	0	0	0	0	Nonsmoker		0	0	0	0	0						
Smoker		8	5	3	1	1	Smoker		9	7	4	2	1						
HDL (mg/dL)		Points		Systolic BP (mmHg)		Untreated		Treated		HDL (mg/dL)		Points		Systolic BP (mmHg)		Untreated		Treated	
60		-1		<120		0		0		60		-1		<120		0		0	
50-59		0		120-129		0		1		50-59		0		120-129		1		3	
40-49		1		130-139		1		2		40-49		1		130-139		2		4	
<40		2		140-159		1		2		<40		2		140-159		3		5	
				160		2		3						160		4		6	
Point Total		10-Year Risk %				Point Total		10-Year Risk %											
<0		<1				<9		<1											
0-4		1				9-12		1											
5-6		2				13-14		2											
7		3				15		3											
8		4				16		4											
9		5				17		5											
10		6				18		6											
11		8				19		8											
12		10				20		11											
13		12				21		14											
14		16				22		17											
15		20				23		22											
16		25				24		27											
17		30				25		30											

Week 0 (SBP _____ mmHg) 10-Year Risk Score = _____ % H I L
Week 6 (SBP _____ mmHg) 10-Year Risk Score = _____ % H I L

These categories are based on guidelines established by the National Cholesterol Education Program.
H > Highest risk: A greater than 20% risk that patient will develop a heart attack or die from coronary disease in the next 10 years.
 This risk can be reduced by addressing and managing patient's risk factors with the help of doctor.
I > Intermediate risk: A 10 to 20% risk that patient will develop a heart attack or die from coronary disease in the next 10 years.
 This risk can be reduced by addressing and managing patient's risk factors with the help of doctor.
L > Low risk: Less than 10% risk that patient will develop a heart attack or die from coronary disease in the next 10 years.
 Continue to manage patient's risk factors and visit doctor regularly to assess patient's risk.

Recorded by:
 (Physician/Investigator/Nurse)

Case Record Form | Version 1.3 date 26/07/2557

Patient Code: _____

SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY OF ADDING EZETIMIBE TO CURRENTLY USED LIPID-LOWERING DRUGS IN HIV-INFECTED PATIENTS RECEIVING PROTEASE INHIBITORS

9.3 5-Year Risk Score (D:A:D Score) based on DAD risk score equation:Currently Smoker N Y Previous Smoker N Y DM N Y Familial CVD Hx N YCurrently IDV N Y ____ yr Currently LPV N Y ____ yr Currently ABC N Y

Week 0 (SBP ____ mmHg, TC ____ mg/dL, HDL ____ mg/dL) *5-Year Risk Score = ____%

Week 6 (SBP ____ mmHg, TC ____ mg/dL, HDL ____ mg/dL) *5-Year Risk Score = ____%

[*calculated from DAD website (<http://www.cphiv.dk/>)]

SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY OF ADDING EZETIMIBE TO CURRENTLY USED LIPID-LOWERING DRUGS IN HIV-INFECTED PATIENTS RECEIVING PROTEASE INHIBITORS

Date@1st Visit ____/____/____

Page 33

Visit 5: Follow-up & Off Study (Week 22) Date/...../..... | Subject ID _ _ _ _

- 1. Starting date on Day 1 (Ezetimibe 10 mg OD): / /
- 2. Ending date @Visit 3, Day 126 or Day 135 (Ezetimibe 10 mg OD): / /
- 3. Ht _____ cm 4. Wt _____ kg 5. BMI _____ kg/m² 6. Waist circumference _____ inches
- 7. Vital signs BP _____ mmHg P _____ /min Temp _____ °C RR _____ /min

Part 1: Physical examination (to be carried out by medical staff only)

Code	System	*Abnormal	Normal
1.1	General Appearance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.2	Head and Neck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3	Eyes, ears, nose, throat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.4	Heart	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.5	Chest and Lungs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.6	Breast	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.7	Abdomen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.8	Pelvic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.9	Neurologic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.10	Mental status	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.11	Skin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.12	Musculo-skeletal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.13	Extremities and back	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* If **Abnormal** enter the code for each condition in the boxes below and give brief details. Please use a separate line for each condition.

Code	Detail	Currently Active?	
		Yes	No

Recorded by:
(Physician)

Case Record Form | Version 1.3 date 26/07/2557

Patient Code: _____

SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY OF ADDING EZETIMIBE TO CURRENTLY USED LIPID-LOWERING DRUGS IN HIV-INFECTED PATIENTS RECEIVING PROTEASE INHIBITORS

Part 2: Laboratory Test (Efficacy-related)

Labs invest.	Unit	Ref Range	Week 18	Week 22	Detail
2.1 Lipid profile outcome					
LDL-C	mg/dL	≤ 130			
TG	mg/dL	≤ 150			
HDL-C	mg/dL	≥ 40			
TC	mg/dL	≤ 200			
TC/HDL-C	-	< 4.5 M, < 4.0 F			
LDL-C/HDL-C	-	< 3 M, < 2.5 F			
2.2 Virological outcome					
CD4	cells/mm ³	≥ 200 (≥ 350 is target)			
Viral Load	copies/mL	< 20, undetectable			

Recorded by:
(Physician/Investigator/Nurse)

Part 3: Laboratory Test (Safety-related)

Labs invest.	Unit	Ref Range	Week 18	Week 22	Detail
3.1 Liver Function Test					
AST	IU/L	0 - 37			
ALT	IU/L	0 - 41			
ALP	IU/L	20 - 140			
Total bilirubin	mg/dL	0.3 - 1.3			
direct bilirubin	mg/dL	0 - 0.3			
3.2 Renal Function Test					
BUN	mg/dL	7 - 20			
S _{cr}	mg/dL	0.5 - 0.9			
eGFR	mL/min/1.73 m ² (CKD-EPI equation)	≤ Stage 3B (≥ 45)			
3.3 Complete Blood Count					
WBC	10 ³ /μL	4.5 - 8			
RBC	10 ⁶ /μL	3.7 - 5			
Hb	g/dL	11 - 14			
Hct	%	35 - 41			
MCV	fL	80 - 97			
MCH	pg	25 - 35			
MCHC	g/dL	30 - 36			
RDW	%	13.9 - 16.1			
MPV	fL	7 - 11.5			
PLT Count	10 ³ /μL	140 - 400			
PLT Smear	-	-			
Neutrophil	%	36 - 70			
Lymphocyte	%	23 - 57			
Monocyte	%	2 - 10			
Eosinophil	%	1 - 5			
Basophil	%	0 - 3			
RBC morphology	-	-			

SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY OF ADDING EZETIMIBE TO CURRENTLY USED LIPID-LOWERING DRUGS IN HIV-INFECTED PATIENTS RECEIVING PROTEASE INHIBITORS

Date@1st Visit ____/____/____

Page 35

Case Record Form | Version 1.3 date 26/07/2557

Patient Code: _____

SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY OF ADDING EZETIMIBE TO CURRENTLY USED LIPID-LOWERING DRUGS IN HIV-INFECTED PATIENTS RECEIVING PROTEASE INHIBITORS

3.4 Muscle related (As indicated)				
CK	IU/L	38 - 174		
3.5 Pregnancy Test (Female Only, as indicated)				
Preg Test	-	Neg (⊖)		
3.6 Other				
Blood Sugar	mg/dL	100 - 125		

All Final Lab Results: Normal Abnormal not contradict Abnormal contradict study**

**Descriptions:.....

Recorded by:
 (Physician/Investigator/Nurse)

Part 4: Adverse drug events (ADEs) follows up | Check List

Signs & Symptoms	Week 18	Week 22	Detail
4.1 Gastrointestinal & urinary			
1.Diarrhea	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.Nausea/Vomiting	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.Increase liver enzymes	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.1 <input type="checkbox"/> AST	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.2 <input type="checkbox"/> ALT.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.3 <input type="checkbox"/> AP	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.4 <input type="checkbox"/> CK	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
4.Cholelithiasis/cholecystitis	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
5.Jaundice	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
6.Pancreatitis	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
7.Abdominal pain	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
8.Urine disorders	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
4.2 Respiratory			
1.Cough	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.Upper Respiratory tract symptoms; Nasopharyngitis, Sinusitis, URI,	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
4.3 Immunology			
1.Anaphylaxis	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.Angioedema	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.Rash	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
4.Urticaria	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
4.4 Musculoskeletal system			
1.Myalgia	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
2.Myopathy	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
3.Rhabdomyolysis	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	
4.Arthralgia	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	

5. Fatigue	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
6. Back pain	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
4.5 Nervous system		
1. Dizziness	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
2. Paresthesia	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
3. Headache	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
4.6 Psychiatry		
1. Depression	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
4.7 Hematology		
1. Thrombocytopenia	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
.....	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y

* If **Abnormal (Y-YES)** enter the code for each condition in the boxes (Next Page) and give brief details. Please use a separate line for each condition.

Date, (Week)	Code	Detail	Serious or Not?
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y

Did any serious adverse event/adverse event occur Yes No (At Week/Date)

during this period of the study? (If Yes fill serious adverse event/adverse event record form)

* If occurred AE, SAE, ADR please recorded and report to Principle Investigator

.....

.....

.....

.....

AE/ADR Management Change/modified Lipid lowering agents Change/modified ARV Others

.....

.....

.....

Recorded by:
(Physician/Investigator/ Nurse)

Part 5: Risk Assessment for estimating 10-year Risk of Having a Heart Attack

5.1 10-Year CHD Risk Score (RAMA-EGAT Heart Score; Traditional risk factor, Simplified):

Score	-2	0	2	3	4	5	6	8	10													
Age	35-39	40-44	45-49		50-54		55-59	60-65	≥ 65													
Gender		Female		Male																		
Chol (mg/dL)		< 280				≥ 280 or drug therapy																
Smoking		No	Yes																			
DM		No				Yes																
HT		No		Yes																		
Waist circumference*		Below			Above																	
	*Waist circumference: male ≥ 36 inches, female ≥ 32 inches																					
Total Score	-2	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	≥20
10-yr Risk (%)	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	4	4	5	6	8	9	11	14	16	20

10-year CHD Risk assesses. (RAMA-EGAT Heart Score)

Week 18 Score (%)

Week 22 Score (%)

5.2 5-Year Risk Score (D:A:D Score) based on DAD risk score equation:

Currently Smoker N Y Previous Smoker N Y DM N Y Familial CVD Hx N Y

Currently IDV N Y ____ yr Currently LPV N Y ____ yr Currently ABC N Y

Week 18 (SBP ____ mmHg, TC ____ mg/dL, HDL ____ mg/dL) *5-Year Risk Score = ____%

Week 22 (SBP ____ mmHg, TC ____ mg/dL, HDL ____ mg/dL) *5-Year Risk Score = ____%

[*calculated from DAD website (<http://www.cphiv.dk/>)]

5.3 10-Year CHD Risk Score (Framingham Risk Score):

Men						Women													
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						Total													
Cholesterol		Points				Cholesterol		Points											
		Age 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79			Age 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79						
<160		0	0	0	0	0	<160		0	0	0	0	0						
160-199		4	3	2	1	0	160-199		4	3	2	1	1						
200-239		7	5	3	1	0	200-239		8	6	4	2	1						
240-279		9	6	4	2	1	240-279		11	8	5	3	2						
280		11	8	5	3	1	280		13	10	7	4	2						
Points						Points													
		Age 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79			Age 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79						
Nonsmoker		0	0	0	0	0	Nonsmoker		0	0	0	0	0						
Smoker		8	5	3	1	1	Smoker		9	7	4	2	1						
HDL (mg/dL)		Points		Systolic BP (mmHg)		Untreated		Treated		HDL (mg/dL)		Points		Systolic BP (mmHg)		Untreated		Treated	
60		-1		<120		0		0		60		-1		<120		0		0	
50-59		0		120-129		0		1		50-59		0		120-129		1		3	
40-49		1		130-139		1		2		40-49		1		130-139		2		4	
<40		2		140-159		1		2		<40		2		140-159		3		5	
				160		2		3						160		4		6	
Point Total		10-Year Risk %				Point Total		10-Year Risk %											
<0		<1				<9		<1											
0-4		1				9-12		1											
5-6		2				13-14		2											
7		3				15		3											
8		4				16		4											
9		5				17		5											
10		6				18		6											
11		8				19		8											
12		10				20		11											
13		12				21		14											
14		16				22		17											
15		20				23		22											
16		25				24		27											
17		30				25		30											

Week 18 (SBP _____ mmHg) 10-Year Risk Score = _____ % H I L
Week 22 (SBP _____ mmHg) 10-Year Risk Score = _____ % H I L

These categories are based on guidelines established by the National Cholesterol Education Program.
H > Highest risk: A greater than 20% risk that patient will develop a heart attack or die from coronary disease in the next 10 years.
 This risk can be reduced by addressing and managing patient's risk factors with the help of doctor.
I > Intermediate risk: A 10 to 20% risk that patient will develop a heart attack or die from coronary disease in the next 10 years.
 This risk can be reduced by addressing and managing patient's risk factors with the help of doctor.
L > Low risk: Less than 10% risk that patient will develop a heart attack or die from coronary disease in the next 10 years.
 Continue to manage patient's risk factors and visit doctor regularly to assess patient's risk.

Recorded by:
 (Physician/Investigator/Nurse)

Part 6: Off Study Summary

Subject's status: Normal
 Abnormal

Date Off Study: ____/____/_____
Date Last Study Medication Taken: ____/____/_____

Reason Off Study

(Please mark only the primary reason. Reasons **other than Completed Study** require explanation next to the response)

Completed study
 AE/SAE (complete AE CRF & SAE form, if applicable)

Lost to follow-up

Non-adherence participant

Concomitant medication

Medical contraindication

Withdraw consent

Death

Other

Signature
 (Physician/Investigator/Nurse)
 Date



แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
(Naranjo' s Algorithm)

ประวัติการแพ้ยา NKDA เคยแพ้ยา

ชื่อยาที่สงสัย วันที่เริ่มใช้ยา

วันที่หยุดใช้ยา วันที่ประเมิน

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

รายการประเมิน	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนน
1. เคยมีการสรุปหรือรายงานปฏิกิริยานี้กับยาชนิดนี้มาแล้ว	+1	0	0	
2. เกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้นหลังจากได้รับยาที่สงสัย	+2	-1	0	
3. อาการไม่พึงประสงค์ดีขึ้นเมื่อหยุดยาที่สงสัยหรือเมื่อให้ยาด้านที่จำเพาะเจาะจง	+1	0	0	
4. อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นอีกเมื่อเริ่มใช้ยาใหม่	+2	-1	0	
5. ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากยาที่สงสัย	-1	+2	0	
6. ปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดขึ้นได้อีกเมื่อให้ยาหลอก	-1	+1	0	
7. สามารถตรวจวัดระดับยาในเลือดหรือของเหลวอื่นได้ความเข้มข้นของยาในระดับที่เป็นพิษ	+1	0	0	
8. ปฏิกิริยารุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดลงเมื่อลดขนาดของยา	+1	0	0	
9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกิริยาค้ำยกันนี้มาแล้วเมื่อได้รับยาครั้งก่อน	+1	0	0	
10. อาการอันไม่พึงประสงค์ได้รับการยืนยันโดยมีผลปฏิบัติการหรือผลจากการตรวจสอบอื่น ๆ ยืนยัน	+1	0	0	

ผลการประเมินระดับความน่าจะเป็นจะเป็นของความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัย

- ใ้แน่นอน (Definite) [≥ 9 คะแนน] น่าจะใช่ (Probable) [5-8 คะแนน]
- เป็นไปได้ (Possible) [1-4 คะแนน] ไม่น่าจะใช่ (Unlikely) [≤ 0 คะแนน]

ผู้ทำการประเมิน.....
(.....)



แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
Serious Adverse Event (SAE) Report

RF 06-2559

1. รหัสโครงการ					S003h/57				
2. ชื่อโครงการวิจัย ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะสั้นของการใช้ยาไอโซเวทิมิกับยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในปัจจุบัน ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี (SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY OF ADDING EZETIMIBE TO CURRENTLY USED LIPID-LOWERING DRUGS IN HIV-INFECTED PATIENTS RECEIVING PROTEASE INHIBITORS)									
3. ชื่อผู้วิจัยหลัก นพ. วีรวัฒน์ มโนสุทธิ/ก.ก.กช.ช. ภูมุตต					4. สังกัด / เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ แผนกอายุรกรรม / 02-590-3421				
5. ชื่อย่อ/รหัสอาสาสมัคร Patient Initial	6. อายุ (ปี)	7. เพศ	8. วันที่เกิด SAE วัน เดือน ปี	9. วันที่ผู้วิจัยทราบ SAE ที่เกิดขึ้น	ก. ตรวจสอบความร้ายแรง (severity)				
					<input type="checkbox"/> 1. ตาย (Death) <input type="checkbox"/> 2. รุนแรงและอาจทำให้เสียชีวิต (Life threatening) <input type="checkbox"/> 3. ต้องรักษาในโรงพยาบาล (Hospitalization / prolonged hospitalization) <input type="checkbox"/> 4. พิการหรือทุพพลภาพ (Persistent or significant disability / incapacity) <input type="checkbox"/> 5. ทารกพิการแต่กำเนิด (Congenital anomaly / birth defect) <input type="checkbox"/> 6. ไม่ร้ายแรง				
10. ชนิดของกรรายงาน <input type="checkbox"/> ครั้งแรก Initial report <input type="checkbox"/> เพื่อติดตาม Follow-up report					ข. Relationship with the investigational drugs/procedures/devices:				
11. รายละเอียดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (รวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการ)					<input type="checkbox"/> definitely <input type="checkbox"/> probably <input type="checkbox"/> possibly <input type="checkbox"/> unknown <input type="checkbox"/> not related				
ข้อมูลยา (Suspect drugs information)									
12. ยาที่ใช้ (Suspect drugs) ทั้ง Generic name และ Trade name					ค. Already mentioned in-investigator brochure				
13. ขนาดยา (Daily doses)					<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA				
14. วิธีให้ยา (Route)					ง. การดำเนินเหตุการณ์ (Progression)				
15. ข้อบ่งชี้ของการให้ยา (Indications)					<input type="checkbox"/> 1. แก้ไขแล้ว (Resolved) <input type="checkbox"/> 2. ยังคงมีปัญหา (Ongoing)				
16. วันที่เริ่มให้ยา และระยะเวลาการให้ยา (Therapy date and duration)					จ. การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างการวิจัย				
17. ยาที่ให้ร่วม และวันที่ให้ยา (ไม่รวมยาที่ใช้เพื่อรักษาอาการไม่พึงประสงค์จากยา)					<input type="checkbox"/> 1. ไม่เปลี่ยน <input type="checkbox"/> 2. เปลี่ยน (ส่งรายงานส่วนแก้ไขเพิ่มเติมโครงสร้างการวิจัย (Amendment form) AF 02.1_2558 ให้คณะกรรมการฯ)				
18. ประวัติอื่นที่เกี่ยวข้อง เช่น การแพ้ยา การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตั้งครรภ์					ฉ. การเปลี่ยนแปลงเอกสารชี้แจงข้อมูลอาสาสมัคร				
ข้อมูลบริษัทผลิตยา (Manufacturer Information)					<input type="checkbox"/> 1. ไม่เปลี่ยน <input type="checkbox"/> 2. เปลี่ยน (ส่งรายงานส่วนแก้ไขเพิ่มเติมโครงสร้างการวิจัย (Amendment form) AF 02.1_2558 ให้คณะกรรมการฯ)				
19. ชื่อ ที่อยู่ บริษัทยา									
20. รหัสยา									
22. ลงนามผู้วิจัย					23. วันที่รายงาน				

ถ้าเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง (ก 1-2) (Death, Life threatening) ผู้วิจัยต้องส่งรายงานแก่คณะกรรมการฯ ภายใน 24 ชั่วโมง หลังทราบเหตุการณ์ และกรณี ก 3-5 ให้รายงานภายใน 7 วันปฏิทินหลังผู้วิจัยทราบเหตุการณ์

สำนักงานพิจารณาโครงการวิจัยสถาบันบำราศนราดูร เริ่มใช้ มีนาคม 2559

หน้า.....จาก.....หน้า

ภาคผนวก ซ
เกณฑ์ในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

เกณฑ์ในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

เกณฑ์ที่ 1 เกณฑ์ในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วย Framingham 10-year risk score ^[12, 13, 51]

Risk category	Framingham 10-year risk score (%)	LDL-C goal (mg/dL)
Low risk	< 10%	< 160
Intermediate risk	10 – 20%	< 130
High risk	> 20%	< 100

เกณฑ์ที่ 2 เกณฑ์ในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วยค่าสัดส่วน TC/HDL-C ^[52-55]

Risk category	ค่าสัดส่วน TC/HDL-C	
	ในเพศชาย	ในเพศหญิง
ค่าสัดส่วน TC/HDL-C		
Very low risk (1/2X average risk)	< 3.4	< 3.3
Low risk	- 3.44.0	- 3.33.8
Average risk	- 4.15.0	- 3.94.5
Moderate risk (2X average risk)	5.1 - 9.6	4.6 - 7.0
High risk (3X average risk)	> 23	> 11
Target: TC/HDL-C	< 4.5	< 4.0

เกณฑ์ที่ 3 เกณฑ์ในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วยค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C ^[52-55]

Risk category	ค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C	
	ในเพศชาย	ในเพศหญิง
ค่าสัดส่วน LDL-C/HDL-C		
Very low risk (1/2X average risk)	< 1	< 1.5
Average risk	1.1 - 3.6	1.6 - 3.2
Moderate risk (2X average risk)	3.7 - 6.3	3.3 - 5.0
High risk (3X average risk)	> 8	> 6.1
Target: LDL-C/HDL-C	< 3.0	< 2.5

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นายกฤษฎา บุญทศ เกิดเมื่อวันที่ 30 มีนาคม พ.ศ.2527 ที่อำเภอป่าดิว จังหวัดยโสธร สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี หลักสูตรเภสัชศาสตรบัณฑิต (ภ.บ.) จากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ในปี พ.ศ.2551 และได้บรรจุเป็นพนักงานมหาวิทยาลัย ตำแหน่ง เภสัชกร ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ตั้งแต่ ปี พ.ศ.2551 จนถึงปัจจุบัน ในระหว่างลาศึกษาต่อ ได้รับทุนการศึกษาจาก "ทุนพระราชทาน พัฒนาศิริราช" อนุมัติให้ศึกษาต่อในระดับปริญญาโท หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต (ภ.ม.) สาขาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปี การศึกษา 2555

