

บทที่ 4

ผลการวิจัย และอภิปรายผล

ผลการวิจัย แบ่งออกเป็น 4 หัวข้อ ได้แก่

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย
2. ข้อมูลตัวขาดระดับไขมันในเลือดที่ได้รับ
3. ประสิทธิภาพของการใช้ยากกลุ่ม statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate
4. ความปลอดภัยของการใช้ยากกลุ่ม statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากประชากรที่ทำการศึกษาซึ่งเป็นผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และได้รับการตั้งใช้ยากกลุ่ม statin กลุ่ม fibrate และที่ได้รับการตั้งใช้ยากกลุ่ม statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate จากทุกแผนกตรวจโรค ในช่วงระยะเวลาตั้งแต่เดือน มิถุนายน 2542 - เดือน กุมภาพันธ์ 2543 ซึ่งมีตัวอย่างผู้ป่วยที่อยู่ในโครงการทั้งสิ้นจำนวน 329 ราย โดยแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น

1. กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาประสิทธิผล : คือกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการตั้งใช้ยากกลุ่ม statin ร่วมกับยากกลุ่ม fibrate จำนวน 105 ราย

2. กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาความปลอดภัย : คือ

- กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการตั้งใช้ยากกลุ่ม statin ร่วมกับยากกลุ่ม fibrate จำนวน 105 ราย
- กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการตั้งใช้ยากกลุ่ม statin จำนวน 130 ราย
- กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการตั้งใช้ยากกลุ่ม fibrate จำนวน 94 ราย

1.1 ลักษณะทางประชากร

จากผลการศึกษาในตารางที่ 13 พบว่าในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มตัวอย่างนี้เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง โดยในทั้ง 3 กลุ่มตัวอย่างนี้พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 50 มีอายุอยู่ในช่วงมากกว่า 60 ปี ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มผู้สูงอายุ โดยในกลุ่มผู้สูงอายุปัญหาหนึ่งที่ได้รับการพิสูจน์แล้วว่าพบมากคือการมีภาวะไขมันในเลือดสูง (Santinga และคณะ, 1994) และตัวอายุก็เป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งในการทำให้เกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจตีบ (CHD) ซึ่งอุบัติการณ์ในการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจตีบ (CHD) จะเพิ่มขึ้นได้ตามอายุที่เพิ่มขึ้น (Gotto, 1998) สำหรับประเภทการชำระเงินผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ที่มีสิทธิเบิกค่ารักษาพยาบาลคืนได้มากกว่าร้อยละ 60 กลุ่มตัวอย่างมักได้รับการตรวจรักษาอย่างต่อเนื่อง โดยได้รับการนัดกลับมาตรวจ (follow up) เฉลี่ยประมาณ 2 เดือน/ครั้ง หรือประมาณ 6 ครั้ง/ปี แผนกที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาและได้รับการส่งใช้ยาตามระดับไขมันในเลือดส่วนใหญ่จะเป็นแผนกตรวจโรคหัวใจ แผนกตรวจโรคผู้สูงอายุ และแผนกตรวจโรคอายุรกรรมทั่วไป ในเรื่องของลักษณะทางประชากรของกลุ่มตัวอย่างแสดงรายละเอียดในตารางที่ 13 และภาพที่ 6-11

เมื่อทำการทดสอบทางสถิติ โดยการใช้การทดสอบ Chi-Square test พบว่ากลุ่มตัวอย่างทั้ง 3 กลุ่มนี้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ $\alpha = 0.05$ ในเรื่องของลักษณะทางประชากรในหัวข้อ เพศ อายุ และการนัด follow up

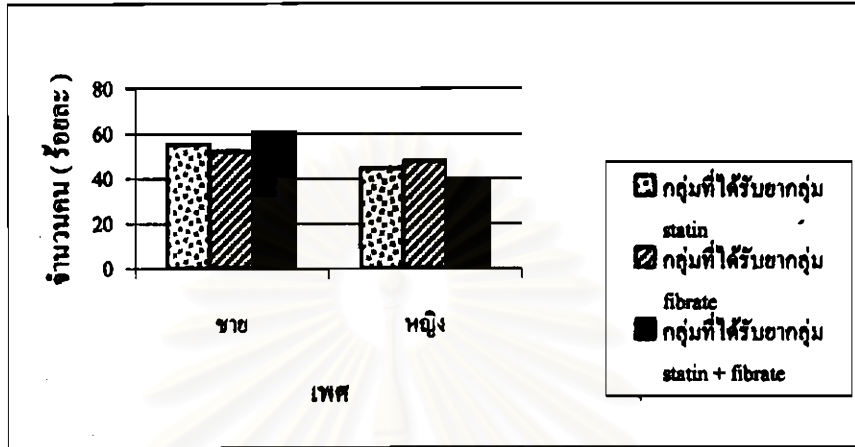
ตารางที่ 13 ลักษณะทางประชากรของกลุ่มตัวอย่าง

ลักษณะทางประชากร	จำนวนคน (ร้อยละ) ในกลุ่มที่ได้รับ statin-fibrate	จำนวนคน (ร้อยละ) ในกลุ่มที่ได้รับ statin	จำนวนคน (ร้อยละ) ในกลุ่มที่ได้รับ fibrate
1. เพศ			
1.1. เพศชาย	64 (60.95)	72 (55.38)	49 (52.13)
1.2. เพศหญิง	41 (39.05)	58 (44.62)	45 (47.87)
รวม	105 (100)	130 (100)	94 (100)
2. อายุ			
2.1. < 30 ปี	-	-	-
2.2. 31-40 ปี	3 (2.86)	2 (1.54)	-
2.3. 41-50 ปี	8 (7.62)	13 (10)	13 (13.83)
2.4. 51-60 ปี	19 (18.09)	38 (29.23)	27 (28.72)
2.5. > 60 ปี	75 (71.43)	77 (59.23)	54 (57.45)
รวม	105 (100)	130 (100)	94 (100)
อายุต่ำสุด	35 ปี	35 ปี	41 ปี
อายุสูงสุด	84 ปี	83 ปี	82 ปี
อายุโดยเฉลี่ย	64 ± 9.71 ปี	61.87 ± 9.66 ปี	61.44 ± 9.31 ปี
3. ประเภทการชำระเงิน			
3.1. เบิกได้	89 (84.76)	97 (74.62)	60 (63.83)
3.2. เบิกไม่ได้	16 (15.24)	33 (25.38)	34 (36.17)
รวม	105 (100)	130 (100)	94 (100)

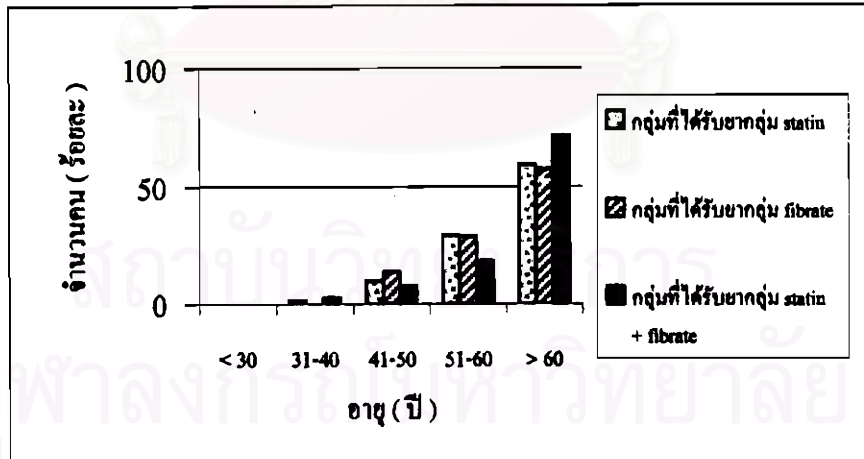
ตารางที่ 13 ลักษณะทางประชากรของกลุ่มตัวอย่าง (ต่อ)

ลักษณะทางประชากร	จำนวนคน (ร้อยละ) ในกลุ่มที่ได้รับ statin-fibrate	จำนวนคน (ร้อยละ) ในกลุ่มที่ได้รับ statin	จำนวนคน (ร้อยละ) ในกลุ่มที่ได้รับ fibrate
4. การนัด follow up			
4.1. 1-3 เดือน/ครั้ง	96 (91.43)	124 (95.38)	93 (98.94)
4.2. 4-6 เดือน/ครั้ง	7 (6.67)	6 (4.62)	1 (1.06)
4.3. 7-9 เดือน/ครั้ง	-	-	-
4.4. 10-12 เดือน/ครั้ง	2 (1.90)	-	-
รวม	105 (100)	130 (100)	94 (100)
นัด follow up ต่ำสุด	1 เดือน/ครั้ง	1 เดือน/ครั้ง	1 เดือน/ครั้ง
นัด follow up สูงสุด	12 เดือน/ครั้ง	4 เดือน/ครั้ง	4 เดือน/ครั้ง
ค่าเฉลี่ย (เดือน/ครั้ง)	2.3 ± 1.58	1.96 ± 0.64	1.73 ± 0.50
5. แผนกที่เข้ารับการรักษา			
OPD หัวใจ	54 (51.43)	56 (43.08)	6 (6.38)
OPD ผู้สูงอายุ	19 (18.09)	31 (23.85)	30 (31.91)
OPD อายุรกรรมทั่วไป	12 (11.43)	29 (22.30)	30 (31.91)
OPD เบาหวาน	9 (8.58)	5 (3.84)	11 (11.71)
OPD ตรวจโรคทั่วไป	5 (4.76)	6 (4.62)	15 (15.96)
OPD อายุรกรรมประสาท	3 (2.86)	3 (2.31)	2 (2.13)
OPD จิตเวช	1 (0.95)	-	-
OPD ภูมิแพ้	1 (0.95)	-	-
OPD ศัลยกรรมทรวงอก	1 (0.95)	-	-
รวม	105 (100)	130 (100)	94 (100)

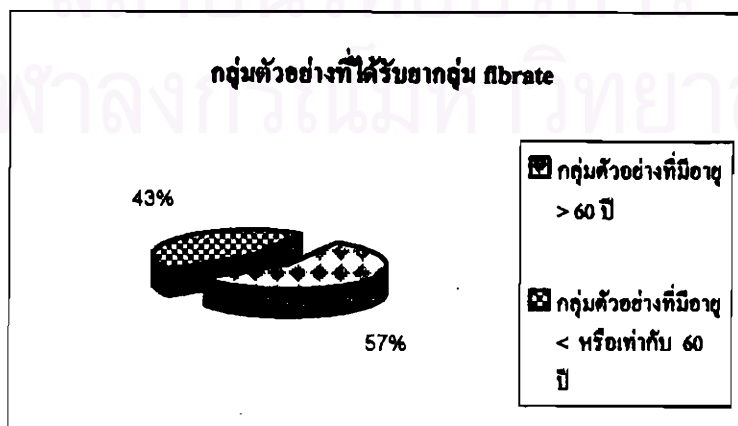
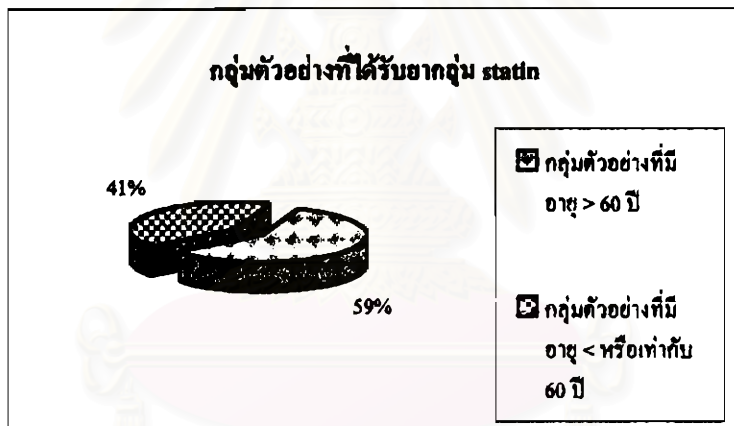
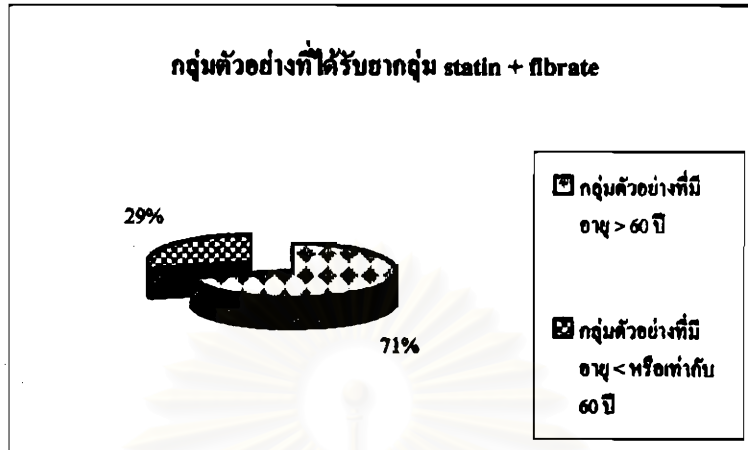
ภาพที่ 6 กราฟแสดงจำนวนกลุ่มตัวอย่างแยกตามเพศ



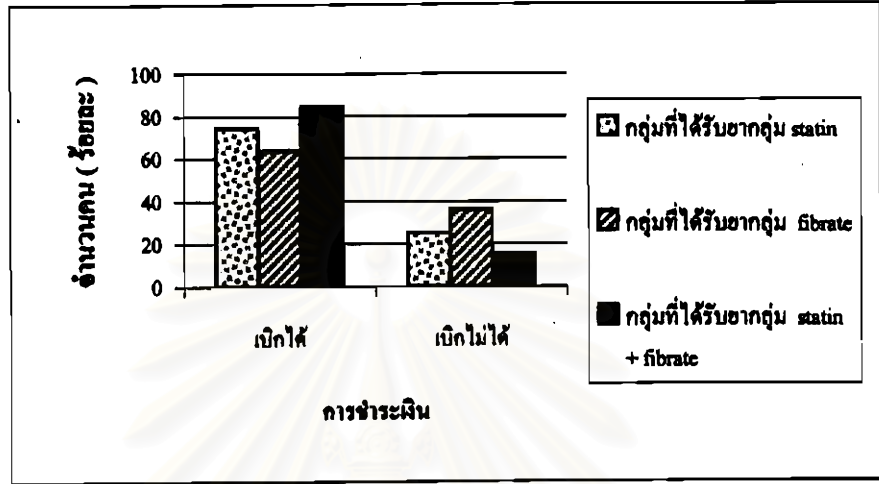
ภาพที่ 7 กราฟแสดงจำนวนกลุ่มตัวอย่างแยกตามอายุ



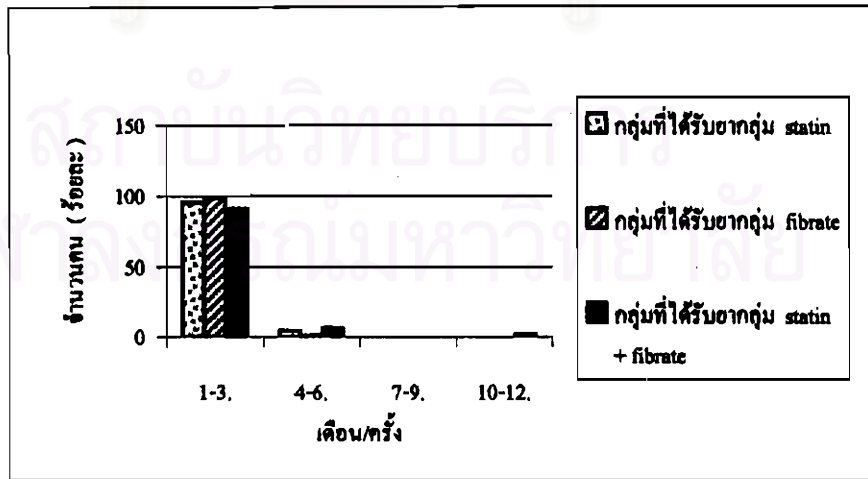
ภาพที่ 8 ภาพแสดงสัดส่วนของกลุ่มตัวอย่างที่เป็นผู้สูงอายุ



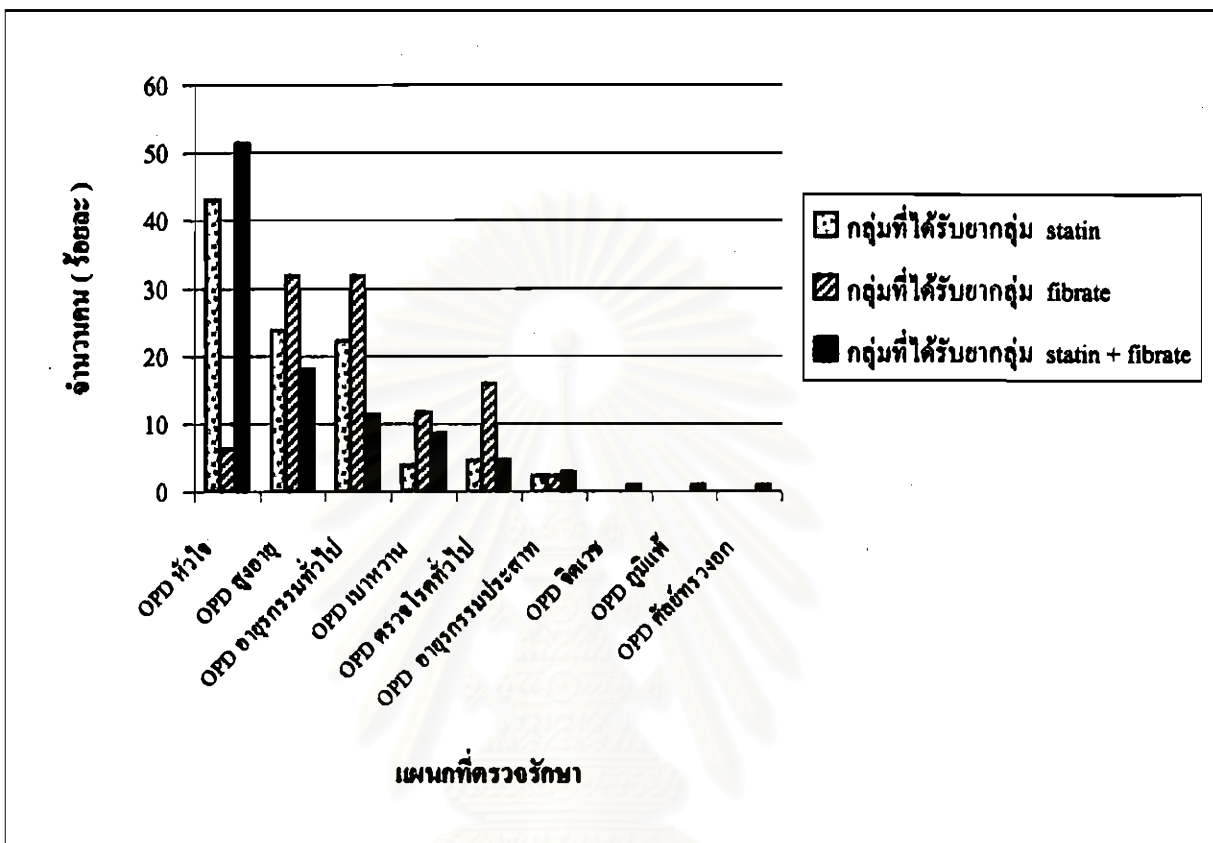
ภาพที่ 9 กราฟแสดงจำนวนกลุ่มตัวอย่างแยกตามประเภทการชำระเงิน



ภาพที่ 10 กราฟแสดงการนัด follow up ของกลุ่มตัวอย่าง



ภาพที่ 11 กราฟแสดงแผนกตรวจโรคที่ผู้ป่วยมาเข้ารับการรักษา



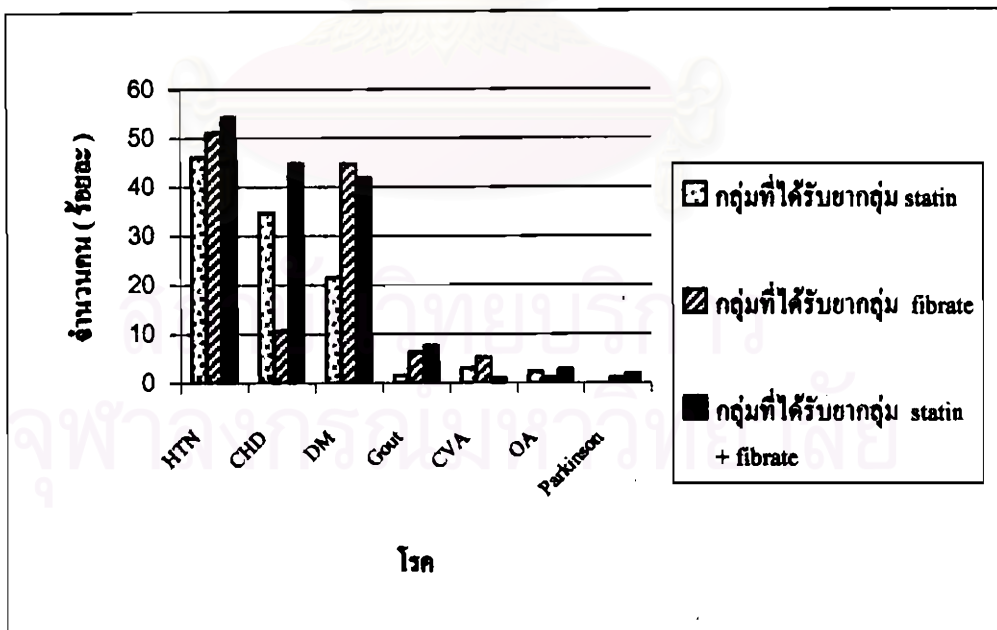
1.2 โรคและปัจจัยเสี่ยงต่างๆ

นอกจากลักษณะข้อมูลทางประชากรของผู้ป่วยแล้ว ยังได้ทำการสำรวจ และเก็บบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยในด้านที่เกี่ยวกับโรคของผู้ป่วยที่เป็นอยู่ในปัจจุบัน ปัจจัยเสี่ยงต่างๆที่มีผลทำให้เกิดโรค หลอดเลือด และหัวใจตีบ และข้อมูลของผู้ป่วยในด้านที่เกี่ยวกับยาที่ใช้ร่วมด้วย เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุซึ่งมักจะมีโรคต่างๆร่วมด้วยในตัวผู้ป่วยเอง เช่น โรคหัวใจ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน เก๊าท์ โรคเกี่ยวกับหลอดเลือดทางสมองต่างๆ เป็นต้น ซึ่งจากการเก็บข้อมูลพบว่ากลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 70 จะมีโรคต่างๆร่วมด้วยดังแสดงในตารางที่ 14 และภาพที่ 12

ตารางที่ 14 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรคต่างๆ

โรค	จำนวน (คน)	ร้อยละ	จำนวน (คน)	ร้อยละ	จำนวน (คน)	ร้อยละ
	ในกลุ่มที่ได้รับ statin-fibrate (n = 105)		ในกลุ่มที่ได้รับ statin (n = 130)		ในกลุ่มที่ได้รับ fibrate (n = 94)	
	จำนวน (คน)	ร้อยละ	จำนวน (คน)	ร้อยละ	จำนวน (คน)	ร้อยละ
HTN	57	54.29	60	46.15	48	51.06
CHD	47	44.76	45	34.62	10	10.64
DM	44	41.90	28	21.54	42	44.68
Gout	8	7.62	2	1.54	6	6.38
CVA	1	0.95	4	3.08	5	5.32
OA	3	2.86	3	2.31	1	1.06
Parkinson	2	1.90	-	-	1	1.06

ภาพที่ 12 กราฟแสดงจำนวนตัวอย่างที่เป็นโรคต่างๆ



ตารางที่ 15 แสดงการเจ็บป่วย ณ ปัจจุบันของกลุ่มตัวอย่าง

โรคที่ผู้ป่วย ได้รับการ วินิจฉัย	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ	ร้อยละ	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ	ร้อยละ	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ	ร้อยละ
	statin-fibrate		statin		fibrate	
CHD	13	12.38	23	17.69	3	3.19
DM	9	8.57	8	6.15	15	15.96
HTN	15	15.24	28	21.54	19	20.22
CHD+DM	8	7.62	4	3.08	2	2.13
CHD+HTN	12	11.43	12	9.23	1	1.06
CHD+DM+HTN	12	11.43	3	2.31	3	3.19
CHD+DM+CVA	-	-	1	0.77	-	-
CHD+HTN+Gout	-	-	1	0.77	-	-
CHD+HTN+OA	1	0.95	1	0.77	-	-
CHD+DM+HTN+Gout	1	0.95	-	-	-	-
CHD+DM+HTN+CVA	-	-	-	-	1	1.06
DM+HTN	9	8.58	10	7.69	15	15.96
DM+OA	-	-	1	0.77	-	-
DM+Gout	1	0.95	-	-	-	-
DM+Parkinson	1	0.95	-	-	-	-
DM+HTN+Gout	1	0.95	-	-	2	2.13
DM+HTN+OA	-	-	-	-	1	1.06
DM+HTN+Parkinson	1	0.95	-	-	-	-
DM+HTN+CVA	-	-	1	0.77	3	3.19
DM+HTN+CVA+OA	1	0.95	-	-	-	-
HTN+Gout	2	1.91	1	0.77	2	2.13
HTN+OA	1	0.95	1	0.77	-	-
HTN+CVA	-	-	2	1.54	1	1.06
Gout	3	2.86	-	-	2	2.13
Parkinson	-	-	-	-	1	1.06
ไม่เป็นโรค	13	12.38	33	25.38	23	24.47
รวม	105	100	130	100	94	100

หมายเหตุ : CHD = Coronary heart disease : โรคเกี่ยวกับหลอดเลือด และหัวใจตีบ
DM = Diabetes : โรคเบาหวาน
HTN = Hypertension : โรคความดันโลหิตสูง
CVA = Cerebrovascular disease : โรคเกี่ยวกับหลอดเลือดสมองตีบ
OA = Osteoarthritis : โรคข้อต่อเสื่อม

ซึ่งจะสังเกตเห็นได้ว่าทั้ง 3 กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเป็นโรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน นอกเหนือจากการเป็นโรคหลอดเลือด และหัวใจตีบ (CHD) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยบางรายมีภาวะการเป็นโรครมากกว่า 1 ชนิดร่วมด้วย ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 15 ซึ่งการมีโรคความดันโลหิตสูงหรือโรคเบาหวาน ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงเชิงบวก (positive risk factor) อย่างหนึ่งของการทำให้เกิดโรคเกี่ยวกับหลอดเลือด และหัวใจตีบ (CHD) (NCEP, 1994) ได้ และการมีภาวะของโรคบางชนิด เช่น โรคเบาหวานก็จัดเป็นสาเหตุทุติยภูมิ (NCEP, 1994) ที่เป็นสาเหตุหนึ่งของการทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูงขึ้นได้ในผู้ป่วย ในส่วนของผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคหลอดเลือดและหัวใจตีบ และได้รับการตั้งใช้ยาลดระดับไขมันนั้นพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีปัจจัยเสี่ยงต่างๆ (CHD risk factor) ที่ทำให้เกิดภาวะโรคหลอดเลือด และหัวใจตีบ (CHD) นอกเหนือจากการที่ผู้ป่วยมีภาวะระดับไขมันในเลือดสูง และพบมีผู้ป่วยในกลุ่มตัวอย่างส่วนน้อยกว่าร้อยละ 3 ที่ได้รับยาลดระดับไขมันในเลือด โดยไม่พบว่ามียปัจจัยเสี่ยงอื่นนอกเหนือจากการมีภาวะไขมันในเลือดสูง ซึ่งสาเหตุการมีภาวะไขมันในเลือดสูงของผู้ป่วยอาจเกิดจากสาเหตุปฐมภูมิของผู้ป่วยเองหรือจากอาหารที่ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมได้ตามกำหนด จึงทำให้ได้รับการใช้ยาลดไขมัน

ในกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เป็นโรคหลอดเลือด และหัวใจตีบและมีปัจจัยเสี่ยง (CHD risk factor) พบว่าปัจจัยเสี่ยงเชิงบวกที่พบมากในกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ การมีภาวะโรคความดันโลหิตสูง เพศอายุ และการมีภาวะโรคเบาหวาน ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 16 เนื่องจากในผู้ป่วย 1 รายอาจมีภาวะปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ได้มากกว่า 1 ปัจจัยเสี่ยงในการทำให้เกิดโรคหลอดเลือด และหัวใจตีบ ซึ่งจำนวนปัจจัยเสี่ยงจะเท่ากับ จำนวนปัจจัยเสี่ยงเชิงบวก - จำนวนปัจจัยเสี่ยงเชิงลบ เช่น ถ้าผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงเชิงบวกเป็นผู้ชายอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 45 ปี ร่วมกับมีภาวะโรคความดันโลหิตสูง และมีระดับ HDL มากกว่า 60 มก./ดล. จำนวนปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยรายนี้จะเท่ากับ 1 ปัจจัยเสี่ยง จากข้อมูลในกลุ่มตัวอย่างนี้เมื่อนำมาแยกจำนวนผู้ป่วยตามจำนวนปัจจัยเสี่ยง (risk factor) พบว่ากลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ที่ไม่เป็นโรคหลอดเลือด และหัวใจตีบ (CHD) และมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆนอกเหนือจากภาวะไขมันในเลือดสูง จะมีจำนวนปัจจัยเสี่ยงอยู่ระหว่าง 2-3 ปัจจัยเสี่ยง ส่วนที่มีมากกว่า 3 ปัจจัยเสี่ยงมีอยู่จำนวนน้อย ดังแสดงในตารางที่ 17 โดยกลุ่มตัวอย่างทั้ง 3 กลุ่มมีจำนวนปัจจัยเสี่ยงสูงสุดต่อผู้ป่วย 1 รายเท่ากับ 4 ปัจจัยเสี่ยง เมื่อทำการทดสอบทางสถิติ โดยการใช Chi-Square test พบว่า

ผู้ป่วยในกลุ่มตัวอย่างทั้ง 3 กลุ่มนี้มีจำนวนปัจจัยเสี่ยง ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ $\alpha = 0.05$

ตารางที่ 16 แสดงจำนวนตัวอย่างที่ไม่เป็น CHD และมี CHD risk factor

CHD risk factor	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ statin-fibrate (n = 55)	ร้อยละ	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ statin (n = 84)	ร้อยละ	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ fibrate (n = 82)	ร้อยละ
ปัจจัยเสี่ยงเชิงบวก						
1. ผู้ชายอายุ ≥ 45 ปี	28	50.9	31	36.9	42	51.22
2. ผู้หญิงอายุ ≥ 55 ปี	20	36.36	45	53.57	30	36.59
หรือ premature menopause โดยไม่ได้รับ estrogen ทดแทน						
3. ประวัติครอบครัว เป็น premature CHD	8	14.54	6	7.14	2	2.44
4. สูบบุหรี่	4	7.27	7	8.33	2	2.44
5. ความดันโลหิต $\geq 140/90$	31	56.36	44	52.38	43	52.44
หรือ ได้รับยาลดความดันโลหิตอยู่ในปัจจุบัน						
6. ระดับ HDL < 35 มก./คต.	1	1.82	-	-	2	2.44
7. โรคเบาหวาน	22	40	20	23.81	37	45.12
ปัจจัยเสี่ยงเชิงลบ						
1. ระดับ HDL > 60 มก./คต.	11	20	23	27.38	16	19.51

หมายเหตุ : ไม่รวมจำนวนตัวอย่างที่เป็น CHD และจำนวนตัวอย่างที่ไม่เป็น CHD และไม่มี CHD risk factor ของแต่ละกลุ่ม

ตารางที่ 17 แสดงจำนวนปัจจัยเสี่ยงในกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เป็น CHD และมี CHD risk factor

จำนวน CHD risk factor	จำนวน (คน) ร้อยละ ในกลุ่มที่ได้รับ statin-fibrate (n = 55)		จำนวน (คน) ร้อยละ ในกลุ่มที่ได้รับ statin (n = 84)		จำนวน (คน) ร้อยละ ในกลุ่มที่ได้รับ fibrate (n = 82)	
	1. < 2 CHD risk factor	18	32.73	42	50	34
2. 2-3 CHD risk factor	35	63.64	40	47.62	47	57.32
3. > 3 CHD risk factor	2	3.63	2	2.38	1	1.22
รวม	55	100	84	100	82	100

หมายเหตุ : จากตารางไม่รวมจำนวนตัวอย่างที่ไม่เป็น CHD และไม่มี CHD risk factor ในข้อ 1

1.3 การแบ่งประเภทผู้ป่วยตามแนวทางการรักษาของ NCEP

ตามแนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงตามเกณฑ์ของ NCEP ATP II ได้ทำการจัดแบ่งประเภทผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มด้วยกันเพื่อเป็นแนวทางในการรักษา โดยได้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคหลอดเลือด และหัวใจตีบ (CHD) และมีปัจจัยเสี่ยง (CHD risk factor) น้อยกว่า 2 ปัจจัย กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคหลอดเลือด และหัวใจตีบ (CHD) และมีปัจจัยเสี่ยง (CHD risk factor) มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ปัจจัย และกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือด และหัวใจตีบ (CHD) ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 18 และภาพที่ 13 จะเห็นว่าได้ว่าประเภทผู้ป่วยที่ได้รับการตั้งใช้ยากกลุ่ม statin ร่วมกับยากกลุ่ม fibrate หรือได้รับการตั้งใช้ยากกลุ่ม statin ส่วนใหญ่จะเป็นโรคหลอดเลือด และหัวใจตีบ (CHD) ซึ่งอาจเป็นเพราะยาในกลุ่ม statin สามารถลดระดับ LDL-C และระดับโคเลสเตอรอลรวม (TC) ได้ดีกว่ายากกลุ่ม fibrate เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของระดับ LDL-C และระดับโคเลสเตอรอลรวม (TC) ตลอดจนการมีระดับ HDL-C ต่ำ จะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการทำให้เกิดสภาพหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการทำให้เกิดโรคเกี่ยวกับหลอดเลือด และหัวใจตีบ (CHD) (DeMaagd, 1999) ส่วนประเภทผู้ป่วยที่ได้รับการตั้งใช้ยากกลุ่ม fibrate ส่วนใหญ่จะไม่เป็นโรคหลอดเลือด และหัวใจตีบ (CHD) และมีปัจจัยเสี่ยง ซึ่งอาจเป็นเพราะยาในกลุ่ม fibrate มีผลในการลดระดับ LDL-C ได้น้อย มีผลในการลดระดับ

ไตรกลีเซอไรด์ (TG) มากกว่าจึงมีการสั่งใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีโรคหลอดเลือด และหัวใจตีบ และมีปัจจัยเสี่ยง มากกว่าที่จะสั่งใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือด และหัวใจตีบ (CHD)

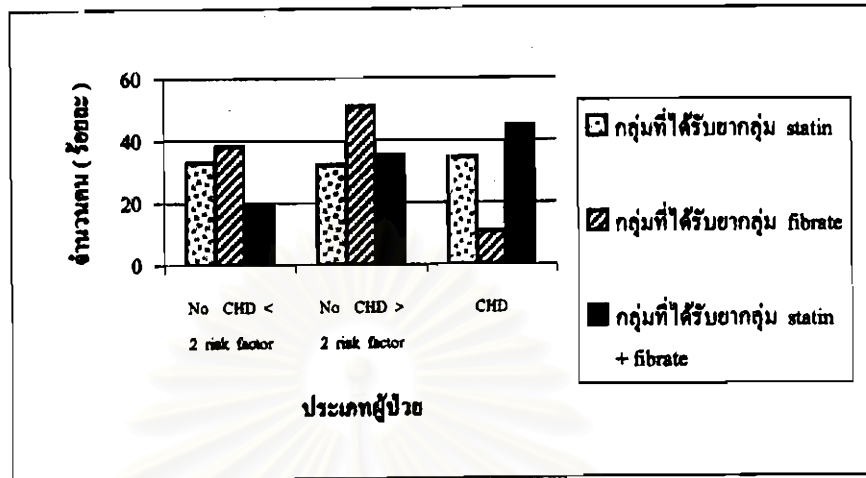
ตารางที่ 18 แสดงจำนวนตัวอย่างแยกตามประเภทผู้ป่วยตามแนวทางของ NCEP ATP II

ประเภทผู้ป่วย	จำนวน (คน)	ร้อยละ	จำนวน (คน)	ร้อยละ	จำนวน (คน)	ร้อยละ
	ในกลุ่มที่ได้รับ statin-fibrate		ในกลุ่มที่ได้รับ statin		ในกลุ่มที่ได้รับ fibrate	
1. ไม่เป็น CHD และมี < 2 CHD risk factor	21	20.00	43	33.08	36	38.30
2. ไม่เป็น CHD และมี ≥ 2 CHD risk factor	37	35.24	42	32.31	48	51.06
3. เป็น CHD	47	44.76	45	34.61	10	10.64
รวม	105	100	130	100	94	100

หมายเหตุ : จำนวนผู้ป่วยที่ไม่เป็น CHD และไม่มี CHD risk factor รวมอยู่ในข้อ 1

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 13 กราฟแสดงจำนวนตัวอย่างแยกตามประเภทผู้ป่วยตามแนวทางของ NCEP ATP II



1.4 การจัดแบ่งตามวัตถุประสงค์ในการรักษา

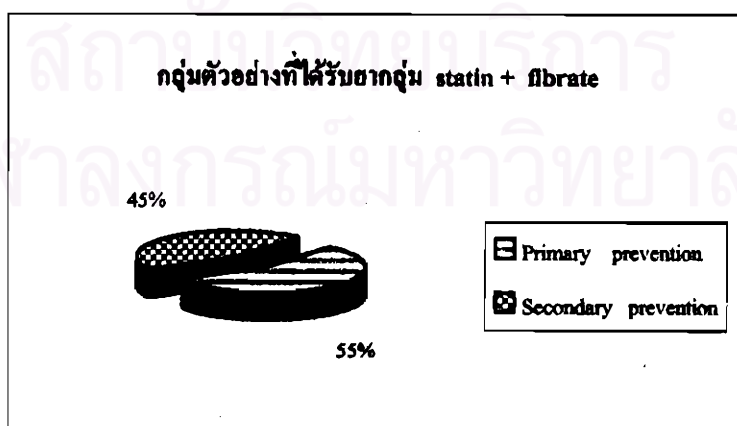
การรักษาความผิดปกติของภาวะไขมันในเลือดสูงในกลุ่มประชากรซึ่งไม่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือด และหัวใจตีบ (CHD) เรียกว่าการป้องกันแบบปฐมภูมิ (Primary prevention) ส่วนการรักษาความผิดปกติของภาวะระดับไขมันในเลือดสูงในกลุ่มประชากรซึ่งเป็นโรคหลอดเลือด และหัวใจตีบ (CHD) เรียกว่าการป้องกันแบบทุติยภูมิ (Secondary prevention) ดังนั้นการรักษาโดยใช้ยาระดับไขมันในเลือดในกลุ่มตัวอย่างทั้ง 3 กลุ่มพอจะจัดแบ่งตามวัตถุประสงค์ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงได้ดังแสดงในตารางที่ 19 และภาพที่ 14

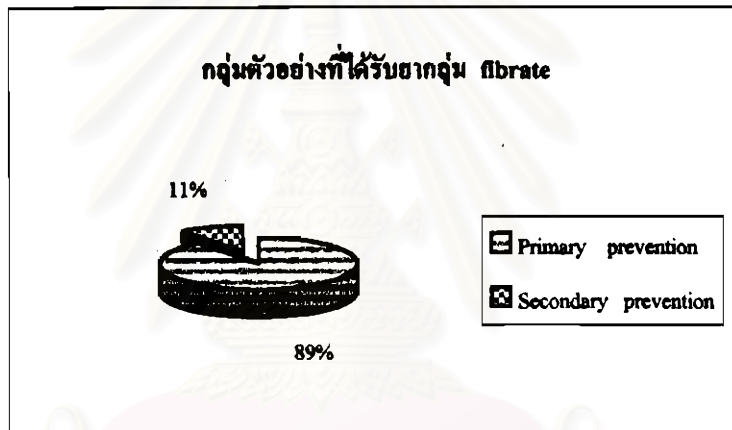
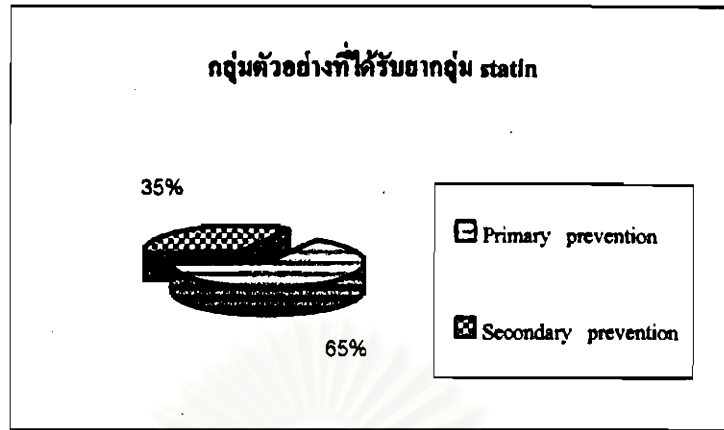
ตารางที่ 19 แสดงจำนวนตัวอย่างแยกตามวัตถุประสงค์ในการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด

แนวทางในการปฏิบัติ	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ statin-fibrate	ร้อยละ	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ statin	ร้อยละ	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ fibrate	ร้อยละ
1. การป้องกันแบบ ปฐมภูมิ (Primary prevention)	58	55.24	85	65.39	84	89.36
2. การป้องกันแบบ ทุติยภูมิ (Secondary prevention)	47	44.76	45	34.61	10	10.64
รวม	105	100	130	100	94	100

จากตารางที่ 19 จะเห็นว่าแนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงจะมีแนวทางในการปฏิบัติส่วนใหญ่ในทั้ง 3 กลุ่มตัวอย่างเป็นการป้องกันแบบปฐมภูมิ (Primary prevention) มากกว่าร้อยละ 50

ภาพที่ 14 ภาพแสดงสัดส่วนของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการป้องกันแบบปฐมภูมิ (Primary prevention) กับการป้องกันแบบทุติยภูมิ (Secondary prevention)





1.5 ยาอื่นที่ได้รับร่วม

จากการที่ผู้ป่วยในกลุ่มตัวอย่างมีโรค หรือปัจจัยเสี่ยงต่างๆร่วมด้วย ดังนั้นในการตรวจรักษาผู้ป่วยย่อมได้รับยาอื่นที่เกี่ยวข้องกับโรคที่ผู้ป่วยเป็นร่วมด้วย โดยได้รับพร้อมกับยาลดระดับไขมันในเลือด เช่น ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน ก็จะได้รับยาในกลุ่มลดระดับน้ำตาลในเลือดร่วมด้วย เป็นต้น จากการเก็บข้อมูลในกลุ่มตัวอย่าง พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 85 ที่ได้รับยาอื่นร่วมด้วย นอกเหนือจากยาลดระดับไขมันในเลือด ดังแสดงในตารางที่ 20

ตารางที่ 20 แสดงจำนวนตัวอย่างที่ได้รับยาอื่นร่วมด้วยนอกเหนือจากยาลดระดับไขมันในเลือด

การได้รับยา	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ statin-fibrate	ร้อยละ	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ statin	ร้อยละ	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ fibrate	ร้อยละ
1. ไม่ได้รับยาอื่นร่วม	9	8.57	11	8.46	12	12.77
2. ได้รับยาอื่นร่วม	96	91.43	119	91.54	82	87.23
รวม	105	100	130	100	94	100

ซึ่งรายการยาที่ใช้ร่วมด้วยนอกเหนือจากยาลดระดับไขมันในเลือดส่วนใหญ่ ได้แก่ ยา Aspirin , ACEI , Vasodilator , β -blocker , Diuretic , Oral hypoglycemic drug , Ca^{2+} -blocker , Vitamin และยาในกลุ่ม Transquillizer ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 21

ตารางที่ 21 แสดงรายการยาในกลุ่มตัวอย่างได้รับนอกเหนือจากยาลดระดับไขมันในเลือด

รายการยา	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ statin-fibrate (n = 96)	ร้อยละ	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ statin (n = 119)	ร้อยละ	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ fibrate (n = 82)	ร้อยละ
ASA	47	48.96	67	56.30	24	29.27
β -blocker	36	37.5	40	33.61	16	19.51
Oral hypoglycemic drug	35	36.46	21	17.65	37	45.12
Vasodilator	33	34.38	33	27.73	10	12.19
Diuretic	29	30.21	22	18.49	10	12.19
ACEI	28	29.17	33	27.73	21	25.61
Ca^{2+} -blocker	29	30.21	29	24.37	21	25.61

ตารางที่ 21 แสดงรายการยาที่กลุ่มตัวอย่างได้รับนอกเหนือจากยาลดระดับไขมันในเลือด (ต่อ)

รายการยา	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ statin-fibrate (n = 96)	ร้อยละ	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ statin (n = 119)	ร้อยละ	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ fibrate (n = 82)	ร้อยละ
Digitalis	3	3.13	4	3.36	2	2.44
Angiotensin II antagonist	1	1.04	5	4.2	1	0.12
Vitamin	21	21.88	36	30.25	33	40.24
Transquilliser	13	13.54	16	13.45	9	10.98
Calcium	4	4.17	8	6.72	7	8.54
Insulin	5	5.21	1	0.84	3	3.66
Nsaid	2	2.08	6	5.04	5	6.09
Antigout	6	6.25	5	4.20	4	4.88
Antiarrhythmia	2	2.08	-	-	-	-
Antihistamine	2	2.08	2	1.68	4	4.88
Antidepressant	-	-	1	0.84	1	0.12
H ₂ -blocker	9	9.38	8	6.72	6	0.6
Proton pump inhibitor	-	-	1	0.84	-	-
Peripheral vasodilator	4	4.17	5	4.2	1	0.12
Antacid	1	1.04	1	0.84	-	-
Laxative	-	-	3	2.52	2	2.44
Analgesic/Muscle relaxan	3	3.13	9	7.56	10	12.19
Antiparkinson	2	2.08	-	-	1	0.12
Hypnotic	2	2.08	-	-	-	-

จากตารางที่ 21 จะเห็นว่ายาที่ใช้ร่วมมากที่สุดในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา statin ร่วมกับยาในกลุ่ม fibrate และในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา statin คือยา Aspirin รองลงมาคือยาในกลุ่ม β -blocker ส่วนในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา fibrate ยาที่ใช้ร่วมส่วนใหญ่จะเป็นยาในกลุ่ม Oral

hypoglycemic drug ซึ่งสอดคล้องกับผลในตารางที่ 15 จะพบผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานมีการใช้ยาลดไขมันกลุ่ม fibrate มากกว่าการได้รับการใช้ยาในกลุ่ม statin เนื่องจากในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานส่วนมากจะมีการเพิ่มขึ้นของระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) และการลดลงของระดับ HDL-C (Haffner, 1998) ซึ่งสภาวะการเป็นโรคเบาหวานจัดเป็นสาเหตุหนึ่งในการทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วย (NCEP, 1994) รองลงมาเป็นยาในกลุ่ม Vitamin โดยในผู้ป่วยแต่ละรายอาจได้ด้วยยาหลายชนิดร่วมกัน จากตารางจะเห็นว่ามียาบางชนิดที่ในกลุ่มตัวอย่างทั้ง 3 กลุ่มได้รับ เช่น ยาในกลุ่ม β -blocker Diuretic โดยเฉพาะยา Thiazide ที่เป็นสาเหตุทุติยภูมิมีผลทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูงได้ (NCEP, 1994) ซึ่งในการวิจัยครั้งนี้ไม่สามารถควบคุมการใช้ยาเหล่านี้ดังกล่าวได้ และไม่พบยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาในกลุ่ม statin และกลุ่ม fibrate เมื่อนำข้อมูลมาหาจำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยในกลุ่มตัวอย่างได้รับ ซึ่งจำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับนั้นมีตั้งแต่ 1 รายการจนถึง 13 รายการ พบว่าจำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยในกลุ่มตัวอย่างได้รับอยู่ในช่วงน้อยกว่า 6 รายการ ดังแสดงผลในตารางที่ 22

ตารางที่ 22 แสดงจำนวนรายการยาทั้งหมดที่กลุ่มตัวอย่างได้รับ

จำนวนรายการยาที่ได้รับทั้งหมด	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ statin-fibrate	ร้อยละ	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ statin	ร้อยละ	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ fibrate	ร้อยละ
	1. 1-3 รายการ	20	19.05	49	37.69	42
2. 4-6 รายการ	51	48.57	51	39.23	34	36.17
3. 7-9 รายการ	24	22.86	24	18.46	15	15.96
4. 10-12 รายการ	8	7.62	6	4.62	2	2.13
5. 13-14 รายการ	2	1.90	-	-	1	1.06
รวม	105	100	130	100	94	100
จำนวนรายการยาเฉลี่ย	5.75 ± 2.48		4.73 ± 2.53		4.35 ± 2.53	
จำนวนรายการยาสูงสุด	13		12		13	
จำนวนรายการยาคต่ำสุด	2		1		1	

1.6 ระยะเวลาที่ได้รับการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด

ในส่วนของข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับระยะเวลาที่กลุ่มตัวอย่างทั้ง 3 กลุ่มได้รับการตั้งใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด พบว่าในกลุ่มตัวอย่างทั้ง 3 กลุ่มตัวอย่างมีระยะเวลาการใช้ยาอย่างน้อยสุด 4 สัปดาห์ เนื่องจากผลในการลดระดับไขมันในเลือดของตัวยากุ่ม statin จะมีผลในการลดระดับไขมันในเลือดได้สูงสุด (peak effect) ภายใน 4-6 สัปดาห์ และในตัวยากุ่ม fibrate จะมีผลในการลดระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) ได้สูงสุดภายใน 4-12 สัปดาห์ (Wooten และคณะ, 1997) ดังแสดงในตารางที่ 23

ตารางที่ 23 แสดงระยะเวลาที่กลุ่มตัวอย่างได้รับการตั้งใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด

ระยะเวลา (สัปดาห์)	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ statin-fibrate	ร้อยละ	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ statin	ร้อยละ	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ fibrate	ร้อยละ
1. 4-12 สัปดาห์	24	22.86	42	33.31	23	24.47
2. 13-23 สัปดาห์	22	20.95	23	17.69	22	23.40
3. 24-32 สัปดาห์	13	12.38	11	8.45	5	5.32
4. 33-40 สัปดาห์	8	7.62	13	10	3	3.19
5. 41-48 สัปดาห์	10	9.52	4	3.08	10	10.64
6. > 48 สัปดาห์	28	26.67	37	28.46	31	32.98
รวม	105		130		94	
ระยะเวลาได้รับยาเฉลี่ย	46.62 ± 54.10		39.32 ± 42.95		49.44 ± 55.13	
ระยะเวลาได้รับยาสูงสุด	264 สัปดาห์		243 สัปดาห์		300 สัปดาห์	
ระยะเวลาได้รับยาดำสุด	4 สัปดาห์		4 สัปดาห์		4 สัปดาห์	

จากตารางที่ 23 จะเห็นว่าระยะเวลาที่กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ได้รับถึงวันเก็บข้อมูลอยู่ในช่วงมากกว่า 48 สัปดาห์ หรือมากกว่า 1 ปี เมื่อทำการแบ่งข้อมูลตามระยะเวลาที่กลุ่มตัวอย่างได้รับการใช้

ยาลดระดับไขมันในเลือดออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ กลุ่มที่ได้รับการตั้งใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดถึงวันที่เก็บข้อมูลน้อยกว่า 6 เดือน (< 24 สัปดาห์) และกลุ่มที่ได้รับการตั้งใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดถึงวันที่เก็บข้อมูลมากกว่า หรือเท่ากับ 6 เดือน (≥ 24 สัปดาห์) ดังแสดงจำนวนตัวอย่างในตารางที่ 24 เมื่อทำการทดสอบทางสถิติ Chi-Square test พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในจำนวนตัวอย่างที่มีระยะเวลาของการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดในทั้ง 3 กลุ่มตัวอย่าง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ และเมื่อใช้การทดสอบทางสถิติ t-test เพื่อดูความแตกต่างของระยะเวลาเฉลี่ยที่กลุ่มตัวอย่างทั้ง 3 กลุ่มได้รับการตั้งใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด ก็ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ $\alpha = 0.05$

ตารางที่ 24 แสดงการแบ่งกลุ่มตัวอย่างตามระยะเวลาที่ได้รับการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด

ระยะเวลา	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ statin-fibrate	ร้อยละ	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ statin	ร้อยละ	จำนวน (คน) ในกลุ่มที่ได้รับ fibrate	ร้อยละ
1. < 6 เดือน	46	43.81	65	50	45	47.87
2. ≥ 6 เดือน	59	56.19	65	50	49	52.13
รวม	105	100	130	100	94	100

จากข้อมูลในส่วนนี้ทั้งหมดจะเห็นว่ากลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ในส่วนของข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ การนัด follow up จำนวนปัจจัยเสี่ยง และระยะเวลาที่ได้รับการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด ในกลุ่มตัวอย่างทั้ง 3 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้อาจมีผลต่อผลการวิจัยที่ได้ ดังนั้นผลการวิจัยที่ได้ย่อมไม่ได้เกิดจากความแตกต่างของลักษณะดังกล่าวเหล่านี้ในผู้ป่วย

2. ข้อมูลตัวยาลดระดับไขมันในเลือดที่กลุ่มตัวอย่างได้รับ

ยาลดระดับไขมันในเลือดที่มีในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ตัวยาในกลุ่ม statin มี 4 ตัว ได้แก่ ตัวยา Atorvastatin , Simvastatin , Pravastatin และ Fluvastatin ส่วนตัวยาในกลุ่ม fibrate มี 3 ตัว ได้แก่ ตัวยา Gemfibrozil , Fenofibrate และ Bezafibrate ในส่วนนี้จะแบ่งข้อมูลตัวยาลดระดับไขมันในเลือดที่กลุ่มตัวอย่างได้รับออกเป็น 3 กลุ่ม ตามกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด

2.1 กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยากลับ statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate

2.1.1 ตัวยาลดระดับไขมัน

จากผลการศึกษาพบว่าคู่ของการสั่งใช้ยากลับ statin ร่วมกับยากลับ fibrate มากที่สุดคือ การใช้ตัวยา Simvastatin ร่วมกับตัวยา Fenofibrate รองลงมาคือการใช้ตัวยา Simvastatin ร่วมกับตัวยา Gemfibrozil ดังแสดงในตารางที่ 25

ตารางที่ 25 แสดงคู่ของการใช้ยากลับ statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate

ยาลดระดับไขมันในเลือด (statin + fibrate)	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ร้อยละ
Simvastatin + Fenofibrate	29	27.62
Simvastatin + Gemfibrozil	25	23.81
Simvastatin + Bezafibrate	3	2.86
Atorvastatin + Gemfibrozil	14	13.33
Atorvastatin + Fenofibrate	11	10.48
Atorvastatin + Bezafibrate	2	1.90

ตารางที่ 25 แสดงคู่ของการใช้ยากลับ statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate (ต่อ)

ยาคระดับไขมันในเลือด (statin + fibrate)	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ร้อยละ
Fluvastatin + Gemfibrozil	9	8.57
Fluvastatin + Fenofibrate	1	0.95
Fluvastatin + Bezafibrate	3	2.86
Pravastatin + Gemfibrozil	5	4.76
Pravastatin + Fenofibrate	3	2.86
รวม	105	100

2.1.2 ขนาดยาโดยเฉลี่ยของตัวยาคระดับไขมัน

สำหรับขนาดของยาที่ได้รับในแต่ละคู่ เมื่อนำมาหาค่าเฉลี่ยของขนาดยาที่ใช้ในแต่ละคู่ที่มี การตั้งใช้ร่วมกัน แสดงดังในตารางที่ 26

ตารางที่ 26 แสดงขนาดของตัวยาโดยเฉลี่ยที่ใช้ร่วมกันของกลุ่ม statin และกลุ่ม fibrate ในแต่ละคู่

ตัวยาในกลุ่ม statin	ขนาดยาโดยเฉลี่ย (มก./วัน) ($\bar{x} \pm SD$)	ตัวยาในกลุ่ม fibrate	ขนาดยาโดยเฉลี่ย (มก./วัน) ($\bar{x} \pm SD$)
Simvastatin	10.38 ± 5.6	Fenofibrate	182.76 ± 38.44
Simvastatin	8.66 ± 4.41	Gemfibrozil	636 ± 327.72
Simvastatin	11.67 ± 7.64	Bezafibrate	333.33 ± 115.47
Atorvastatin	10.93 ± 4.36	Gemfibrozil	578.57 ± 219.01
Atorvastatin	11.36 ± 5.95	Fenofibrate	200 ± 77.46
Atorvastatin	10	Bezafibrate	300 ± 141.42
Fluvastatin	35.55 ± 19.44	Gemfibrozil	666.67 ± 250
Fluvastatin	20	Fenofibrate	300
Fluvastatin	40	Bezafibrate	333.33 ± 115.47
Pravastatin	8.36 ± 6.55	Gemfibrozil	420 ± 164.32
Pravastatin	6.67 ± 2.89	Fenofibrate	200

โดยนำมาขนาดของตัวยาในกลุ่ม statin หรือกลุ่ม fibrate ที่ใช้ร่วมกัน มาหาขนาดยาโดยเฉลี่ยที่ใช้ในแต่ละตัวเทียบกับขนาดใช้ยาปกติ (usual dose) (ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย , 2542) แสดงได้ดังในตารางที่ 27 และ 28 ซึ่งจะเห็นว่าขนาดของตัวยาโดยเฉลี่ยของตัวยาในกลุ่ม statin และกลุ่ม fibrate ที่นำมาใช้ร่วมกันพบว่า มีขนาดยาโดยเฉลี่ยอยู่ในช่วงของขนาดใช้ยาปกติ (usual dose) และพบมีผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่มีขนาดใช้ยาในกลุ่ม statin หรือ กลุ่ม fibrate ที่สูงกว่าขนาดใช้ยาปกติ

ตารางที่ 27 แสดงขนาดของตัวยาโดยเฉลี่ยในกลุ่ม statin ที่ใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม fibrate

ตัวยา	ขนาดยาโดยเฉลี่ย (มก./วัน) ($\bar{x} \pm SD$)	(พิสัย)	ขนาดใช้ยาปกติ (usual dose) (มก./วัน)
Simvastatin	9.69 \pm 5.25	(5-20)	5-40
Atorvastatin	11.04 \pm 4.82	(5-20)	5-40
Fluvastatin	35.38 \pm 16.64	(20-80)	20-40
Pravastatin	7.73 \pm 5.26	(5-20)	5-40

ตารางที่ 28 แสดงขนาดของตัวยาโดยเฉลี่ยในกลุ่ม fibrate ที่ใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม statin

ตัวยา	ขนาดยาโดยเฉลี่ย (มก./วัน) ($\bar{x} \pm SD$)	(พิสัย)	ขนาดใช้ยาปกติ (usual dose) (มก./วัน)
Gemfibrozil	605.66 \pm 279.02	(300-1,200)	300-1,200
Fenofibrate	190.91 \pm 52.02	(100-400)	100-300
Bezafibrate	325 \pm 103.51	(200-400)	200-600

2.2 กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยากกลุ่ม statin

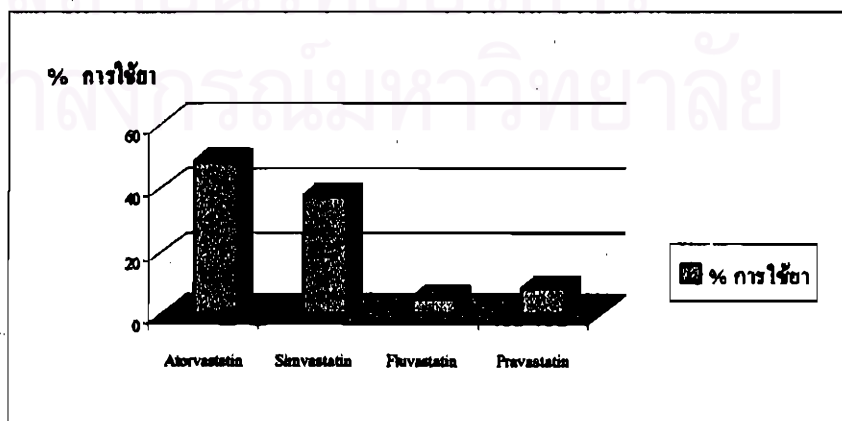
2.2.1 ตัวอย่างระดับไขมันในเลือด

กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยากกลุ่ม statin ด้วยยาในกลุ่ม statin ที่กลุ่มตัวอย่างได้รับการสั่งใช้มากที่สุด ได้แก่ ด้วยยา Atorvastatin รองลงมาได้แก่ ด้วยยา Simvastatin ดังแสดงในตารางที่ 29 และภาพที่ 15

ตารางที่ 29 แสดงการสั่งใช้ยากกลุ่ม statin

ชื่อยา	จำนวน (คน)	ร้อยละ
Atorvastatin	63	48.46
Simvastatin	49	37.7
Fluvastatin	7	5.38
Pravastatin	11	8.46
รวม	130	100

ภาพที่ 15 กราฟแสดงการสั่งใช้ยากกลุ่ม statin



2.2.2 ขนาดยาโดยเฉลี่ยของตัวยาลดระดับไขมัน

นำข้อมูลของขนาดยาที่ใช้ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการตั้งใช้ยากลุ่ม statin นำมาหาขนาดยาที่ใช้โดยเฉลี่ยเทียบกับขนาดใช้ยาปกติ (usual dose) ได้ผลดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 30 จะเห็นว่าขนาดของตัวยาโดยเฉลี่ยอยู่ในช่วงของขนาดใช้ยาปกติ (usual dose)

ตารางที่ 30 แสดงขนาดยาโดยเฉลี่ยในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการยากกลุ่ม statin

ตัวยา	ขนาดยาโดยเฉลี่ย (พิสัย) (มก./วัน) ($\bar{x} \pm SD$)	ขนาดใช้ยาปกติ (usual dose) (มก./วัน)
Simvastatin	10.56 \pm 4.57 (5-20)	5-40
Atorvastatin	8.47 \pm 2.93 (5-20)	5-40
Fluvastatin	37.65 \pm 6.21 (20-40)	20-40
Pravastatin	6.79 \pm 2.25 (5-10)	5-40

จากตารางที่ 30 เมื่อนำขนาดยาโดยเฉลี่ยของยากกลุ่ม statin ที่ใช้ในกลุ่มตัวอย่างนี้มาเปรียบเทียบกับขนาดยาโดยเฉลี่ยของยากกลุ่ม statin ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการใช้ยากกลุ่ม statin ร่วมกับยากกลุ่ม fibrate โดยทำการทดสอบทางสถิติ t-test ได้ผลแสดงในตารางที่ 31

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 31 แสดงการเปรียบเทียบขนาดยาโดยเฉลี่ยกลุ่ม statin ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้ statin เดี่ยวๆ และกลุ่มตัวอย่างที่ได้ statin ร่วมกับ fibrate

ตัวยา	ขนาดยาโดยเฉลี่ย (มก./วัน)		นัยสำคัญ
	กลุ่มที่ได้ statin เดี่ยวๆ (n = 130)	กลุ่มที่ได้ statin + fibrate (n = 105)	
Simvastatin	10.56 ± 4.57	9.69 ± 5.25	p < 0.4
Atorvastatin	8.47 ± 2.93	11.04 ± 4.82	p < 0.005
Fluvastatin	37.65 ± 6.21	35.38 ± 16.24	NS
Pravastatin	6.79 ± 2.25	7.73 ± 5.26	NS

2.3 กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยากกลุ่ม fibrate

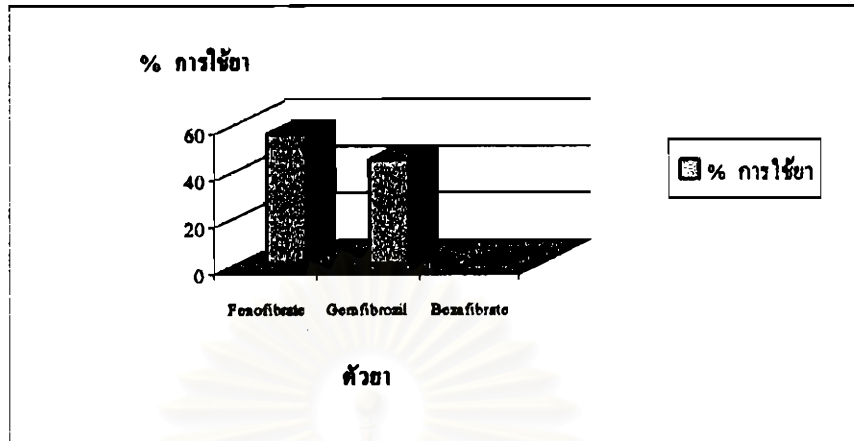
2.3.1 ตัวยาลดระดับไขมันในเลือด

กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยากกลุ่ม fibrate ตัวยาในกลุ่ม fibrate ที่กลุ่มตัวอย่างได้รับการสั่งใช้มากที่สุด ได้แก่ ตัวยา Fenofibrate รองลงมาได้แก่ ตัวยา Gemfibrozil ส่วนตัวยา Bezafibrate ไม่พบในการสั่งใช้ในกลุ่มตัวอย่างนี้ ดังแสดงในตารางที่ 32 และภาพที่ 16

ตารางที่ 32 แสดงการสั่งใช้ยากกลุ่ม fibrate

ยาในกลุ่ม fibrate	จำนวน (คน)	ร้อยละ
Fenofibrate	52	55.32
Gemfibrozil	42	44.68
Bezafibrate	-	-
รวม	94	100

ภาพที่ 16 กราฟแสดงการตั้งใช้ยาในกลุ่ม fibrate



2.3.2 ขนาดยาโดยเฉลี่ยของตัวยาลดระดับไขมัน

นำข้อมูลของขนาดยาที่ใช้ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการตั้งใช้ยาในกลุ่ม fibrate นำมาหาขนาดยาที่ใช้โดยเฉลี่ยเทียบกับขนาดใช้ยาปกติ (usual dose) ได้ผลดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 33 จะเห็นว่าขนาดของตัวยาโดยเฉลี่ยอยู่ในช่วงของขนาดใช้ยาปกติ (usual dose) พบผู้ป่วยเพียง 1 รายที่มีขนาดการใช้ยาสูงกว่าขนาดใช้ยาปกติ

ตารางที่ 33 แสดงขนาดยาโดยเฉลี่ยในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการใช้ยาในกลุ่ม fibrate

ตัวยา	ขนาดยาโดยเฉลี่ย (มก./วัน) ($\bar{x} \pm SD$)	(พิสัย)	ขนาดใช้ยาปกติ (usual dose) (มก./วัน)
Fenofibrate	179.19 \pm 45.66	(100-200)	100-300
Gemfibrozil	714.76 \pm 338.28	(300-1,500)	300-1,200
Bezafibrate	-	-	200-600

เมื่อนำขนาดยาของกลุ่ม fibrate โดยเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างนี้มาทำการเปรียบเทียบกับขนาดยาโดยเฉลี่ยในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยากลุ่ม statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate โดยทำการทดสอบทางสถิติ t-test ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 34

ตารางที่ 34 แสดงการเปรียบเทียบขนาดยาโดยเฉลี่ยของกลุ่ม fibrate ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้ fibrate เดี่ยวๆ และกลุ่มตัวอย่างที่ได้ statin ร่วมกับ fibrate

ตัวยา	ขนาดยาโดยเฉลี่ย (มก./วัน)		นัยสำคัญ
	กลุ่มที่ได้ fibrate เดี่ยวๆ (n = 94)	กลุ่มที่ได้ statin + fibrate (n = 105)	
Fenofibrate	179.19 ± 45.66	190.91 ± 52.02	p < 0.4
Gemfibrozil	714.76 ± 338.28	605.66 ± 279.02	p < 0.1
Bezafibrate	-	325 ± 103.51	-

2.4 ค่าใช้จ่ายเป็นค่ายาลดระดับไขมันในเลือด

เมื่อนำข้อมูลด้านค่าใช้จ่ายที่ผู้ป่วยในกลุ่มตัวอย่างต้องชำระเป็นค่ายาลดระดับไขมันในเลือดนำมาหาค่าเฉลี่ยเฉพาะราคายาลดระดับไขมันในเลือดต่อวันของผู้ป่วยแต่ละรายจากทั้ง 3 กลุ่มตัวอย่าง พบว่าในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการใช้ยากลุ่ม statin ร่วมกับยากลุ่ม fibrate มีมูลค่าใช้จ่ายเป็นค่ายาลดระดับไขมันในเลือดเพิ่มเป็น 1.5 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการใช้ยากลุ่ม statin เดี่ยวๆ และมีมูลค่าใช้จ่ายเป็นค่ายาลดระดับไขมันในเลือดเพิ่มเป็น 3.62 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการใช้ยากลุ่ม fibrate เดี่ยวๆ ดังแสดงในตารางที่ 35 แต่จะมีมูลค่ารวมน้อยกว่าเมื่อเทียบกับมูลค่าของการใช้ยากลุ่ม statin ในขนาดสูงๆ (Hunninghake, 1996) ดังนั้นการพิจารณาใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดควรพิจารณาในแง่ของค่าใช้จ่ายที่ผู้ป่วยต้องชำระเป็นค่ายาลดระดับไขมันในเลือดที่เพิ่มขึ้น

ตารางที่ 35 แสดงค่าใช้จ่ายที่ผู้ป่วยในกลุ่มตัวอย่างต้องชำระเป็นค่ายาลดระดับไขมันในเลือด

กลุ่มยาที่ตัวอย่างได้รับ	ราคาขาดระดับไขมันในเลือดเฉลี่ย/วัน/ราย		SD
	(บาท)	(พิตัย)	
Statin + Fibrate	50.36	(15.5-70)	32.30
Statin	33.31	(12.5-90)	13.86
Fibrate	13.90	(3-25)	6.28

3. ประสิทธิภาพของการใช้ยากกลุ่ม statin ร่วมกับ กลุ่ม fibrate

ในส่วนของการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้ยากกลุ่ม statin ร่วมกับยากกลุ่ม fibrate กลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษาเป็นกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการใช้ยากกลุ่ม statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate จำนวน 105 ราย โดยศึกษาถึงผลของการลดระดับไขมันในเลือด (lipid profile) เมื่อเทียบกับระดับไขมันในเลือดก่อนได้รับการใช้ร่วมกันระหว่างยากกลุ่ม statin และยากกลุ่ม fibrate โดยคิดเป็นร้อยละที่เปลี่ยนแปลงอันได้แก่ ระดับโคเลสเตอรอล (TC) ระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) ระดับแอลดีแอล โคเลสเตอรอล (LDL-C) ระดับเอชดีแอล โคเลสเตอรอล (HDL-C) อัตราส่วนระหว่าง TC/HDL และอัตราส่วนระหว่าง LDL/HDL ตลอดจนศึกษาถึงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับไขมันเข้าเป้าหมายของการรักษาตามเกณฑ์ที่กำหนดโดยราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย พ.ศ. 2542 และตามเกณฑ์ของ NCEP

3.1 การศึกษาผลการลดระดับไขมันในเลือด

จากข้อมูลในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการตั้งใช้ยากกลุ่ม statin ร่วมกับยากกลุ่ม fibrate เมื่อทำการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังก่อนที่กลุ่มตัวอย่างจะได้รับการตั้งใช้ยากกลุ่ม statin ร่วมกับยากกลุ่ม fibrate พบว่าก่อนที่กลุ่มตัวอย่างจะได้รับการตั้งใช้ยากกลุ่ม statin ร่วมกับยากกลุ่ม fibrate นั้น มีลักษณะการตั้งใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดแบ่งออกได้เป็น 3 รูปแบบ คือ

รูปแบบที่ 1 ผู้ป่วยเคยได้รับการตั้งใช้ยาในกลุ่ม statin มาก่อนแล้วมาได้รับยาในกลุ่ม fibrate เพิ่มเข้าไปทีหลัง

รูปแบบที่ 2 ผู้ป่วยเคยได้รับการตั้งใช้ยาในกลุ่ม fibrate มาก่อนแล้วมาได้รับยาในกลุ่ม statin เพิ่มเข้าไปทีหลัง

และรูปแบบที่ 3 ผู้ป่วยได้รับการตั้งใช้ยาร่วมกันระหว่างยาในกลุ่ม statin และยาในกลุ่ม fibrate ตั้งแต่ต้น

จากผลในตารางที่ 36 จะเห็นได้ว่ากลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษานี้ส่วนใหญ่เคยได้รับการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดมาก่อนแล้ว มีเพียงส่วนน้อยคิดเป็นร้อยละ 15.24 ที่ได้รับการตั้งใช้ยาร่วมกันระหว่างยาในกลุ่ม statin และยาในกลุ่ม fibrate ตั้งแต่ต้น

ตารางที่ 36 แสดงจำนวนตัวอย่างแยกตามรูปแบบการตั้งใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดร่วมกัน

รูปแบบ	จำนวน (คน)	ร้อยละ
1. กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาในกลุ่ม statin ก่อนได้รับร่วมกับยาในกลุ่ม fibrate	40	38.09
2. กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาในกลุ่ม fibrate ก่อนได้รับร่วมกับยาในกลุ่ม statin	49	46.67
3. กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาในกลุ่ม statin ร่วมกับยาในกลุ่ม fibrate ตั้งแต่ต้น	16	15.24
รวม	105	100

3.1.1 กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาในกลุ่ม statin ก่อนได้รับร่วมกับยาในกลุ่ม fibrate

เมื่อนำข้อมูลในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาในกลุ่ม statin ก่อนได้รับร่วมกับยาในกลุ่ม fibrate จำนวน 40 ราย (ร้อยละ 38.09) มาทำการศึกษาวិเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังพบว่าในกลุ่มตัวอย่างมีระยะเวลาที่ได้รับการตั้งใช้ยาในกลุ่ม statin โดยเฉลี่ยเท่ากับ 20.22 สัปดาห์ (SD = 14.46) หรือประมาณ 5 เดือน โดยใช้ค่าเฉลี่ยจากภาคผนวก ฎ เมื่อดูระดับไขมันในเลือด (lipid profile) ของกลุ่มตัวอย่าง ที่ได้รับการตั้งใช้ยาในกลุ่ม statin และเมื่อได้รับการตั้งใช้ยาในกลุ่ม statin ได้ผลรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 37 จากตารางพบว่าก่อนได้รับการตั้งใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่มตัวอย่างมีระดับเฉลี่ยของ

โคเลสเตอรอลรวม (TC) > 200 มก./ดล. ระดับ LDL-C > 160 มก./ดล. ระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) > 200 มก./ดล. และระดับ HDL-C > 40 มก./ดล. ขณะได้รับการใช้ยาในกลุ่ม statin อย่างเดียว พบว่า ยาในกลุ่ม statin สามารถลดระดับโคเลสเตอรอลรวม (TC) และระดับ LDL-C ได้ แต่ไม่สามารถควบคุมระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) ในกลุ่มตัวอย่างได้ โดยดูจากระดับค่าเฉลี่ยไตรกลีเซอไรด์ (TG) ที่เพิ่มขึ้น มีการลดลงของระดับ HDL-C และพบว่าทำให้อัตราส่วนของระดับ TC/HDL-C และระดับ LDL-C/HDL-C ลดลง เมื่อเทียบกับประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันในเลือดของยาในกลุ่ม statin ที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 25-50 ไตรกลีเซอไรด์ (TG) ร้อยละ 10-20 และเพิ่มระดับ HDL-C ร้อยละ 2-10 (ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย , 2542) ในตารางที่ 10 พบว่าจากผลการวิจัยนี้ได้ผลการใช้ยาในกลุ่ม statin ไม่ตรงตามประสิทธิภาพดังกล่าวในการลดระดับไขมันในเลือด ทั้งนี้อาจเป็นเพราะในการศึกษานี้มีความแตกต่างของตัวยาที่ใช้หลายตัว ซึ่งในแต่ละตัวก็สามารถลดระดับไขมันในเลือดได้ไม่เท่ากัน ตลอดจนอาจมีความแตกต่างของขนาดยาที่ใช้ในการศึกษา ระยะเวลาที่ทำการศึกษา ประชากรที่ใช้ในการศึกษา และอาจมีปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลกระทบต่อผลของการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดดังกล่าว เช่น เกี่ยวกับความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (compliance) การปฏิบัติตัวของผู้ป่วยในการควบคุมอาหาร และการออกกำลังกาย จากกลุ่มตัวอย่างหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการใช้ยาในกลุ่ม statin แล้วพบว่าระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) เฉลี่ยยังมีระดับเฉลี่ยที่สูงอยู่ จึงมีการเพิ่มยาในกลุ่ม fibrate เข้าไป ซึ่งในกลุ่มตัวอย่างนี้พบว่าระยะเวลาโดยเฉลี่ยที่กลุ่มตัวอย่างได้รับการใช้ยาในกลุ่ม statin ร่วมกับยาในกลุ่ม fibrate ถึงวันที่เก็บข้อมูล มีระยะเวลาเฉลี่ยเท่ากับ 28.83 สัปดาห์ (SD = 21.46) หรือประมาณ 7 เดือน ซึ่งเมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ก็ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 38 จากตารางที่ 38 จะเห็นว่าหลังจากกลุ่มตัวอย่างได้รับยาในกลุ่ม fibrate ร่วมเข้าไปพบมีการลดลงของระดับโคเลสเตอรอลรวม (TC) , LDL-C , ระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) และมีการเพิ่มของระดับ HDL-C ทำให้อัตราส่วนของ TC/HDL-C และ LDL-C/HDL-C ลดลง และเมื่อศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันเมื่อได้รับยาในกลุ่ม statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate เทียบกับระดับไขมันโดยเฉลี่ยก่อนได้รับยาในกลุ่ม statin (base line) โดยหาเป็นร้อยละของการเปลี่ยนแปลงโดยเฉลี่ย (% change) ของระดับไขมัน ได้ผลการเปลี่ยนแปลงแสดงในตารางที่ 39 และภาพที่ 17, 18

● ระดับไขมันก่อนได้รับยาลดไขมัน และเมื่อได้รับยากุ่ม statin

ตารางที่ 37 แสดงระดับไขมันในเลือดก่อนได้รับยาลดไขมัน และเมื่อได้รับยากุ่ม statin

	ระดับไขมันโดยเฉลี่ยก่อน ได้รับยาลดไขมัน (base line) (มก./คต.)	ระดับไขมันโดยเฉลี่ยเมื่อ ได้รับยากุ่ม statin (มก./คต.)	ระดับไขมันที่ เปลี่ยนแปลง (absolute change) (มก./คต.)	ระดับไขมันที่ เปลี่ยนแปลง (% change) (มก./คต.)	นัยสำคัญทางสถิติ (p-value)
TC	292.94 ± 133.85	258.37 ± 72.77	-42.48 ± 126.48 (n = 39)	-7.46 ± 27.66	p < 0.05
LDL-C	181.87 ± 59.81	149.32 ± 65.57	-36.47 ± 64.55 (n = 33)	-16.74 ± 37.29	p < 0.05
TG	215.8 ± 105.45	300 ± 235.92	97.89 ± 223.77 (n = 38)	58.42 ± 117.36	p < 0.025
HDL-C	51.36 ± 11.47	50.61 ± 15.00	-0.75 ± 12.77 (n = 33)	-0.05 ± 25.57	NS
TC/HDL-C	5.92 ± 2.72 (n = 35)	5.31 ± 1.55 (n = 38)			p < 0.4
LDL-C/HDL-C	3.63 ± 1.23 (n = 34)	2.99 ± 1.34 (n = 36)			p < 0.5

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

● ระดับไขมันเมื่อได้รับยากลุ่ม statin ร่วมกับยากลุ่ม fibrate

ตารางที่ 38 แสดงระดับไขมันในเลือดเมื่อได้รับยากลุ่ม statin ร่วมกับยากลุ่ม fibrate

	ระดับไขมันโดยเฉลี่ยเมื่อ ได้รับยากลุ่ม statin (มก./คต.)	ระดับไขมันโดยเฉลี่ยเมื่อ ได้รับยากลุ่ม statin ร่วม กับกลุ่ม fibrate (มก./คต.)	ระดับไขมันที่ เปลี่ยนแปลง (absolute change) (มก./คต.)	ระดับไขมันที่ เปลี่ยนแปลง (% change) (มก./คต.)	นัยสำคัญทางสถิติ (p-value)
TC	258.37 ± 72.77	232.73 ± 37.67	-17.74 ± 78.68 (n = 40)	-1.59 ± 27.99	p < 0.2
LDL-C	149.32 ± 65.57	140.34 ± 38.6	-8.03 ± 68.22 (n = 34)	-2.46 ± 58.8	p < 0.5
TG	300 ± 235.92	177.42 ± 162.42	-124 ± 235.33 (n = 40)	-30.49 ± 42.78	p < 0.005
HDL-C	50.61 ± 15.00	56.45 ± 20.98	6.86 ± 14.81 (n = 37)	15.35 ± 24.21	p < 0.01
TC/HDL-C	5.31 ± 1.55 (n = 38)	4.57 ± 1.48 (n = 38)			p < 0.05
LDL-C/HDL-C	2.99 ± 1.34 (n = 36)	2.76 ± 1.21 (n = 37)			p < 0.5

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 39 แสดงระดับไขมันในเลือดก่อนได้รับยาลดไขมัน และเมื่อได้รับยากลับ statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate

	ระดับไขมันโดยเฉลี่ยก่อน ได้รับยาลดไขมัน (base line) (มก./คต.)	ระดับไขมันโดยเฉลี่ยเมื่อ ได้รับยากลับ statin + fibrate (มก./คต.)	ระดับไขมันที่ เปลี่ยนแปลง (absolute change) (มก./คต.)	ระดับไขมันที่ เปลี่ยนแปลง (% change) (มก./คต.)	นัยสำคัญทางสถิติ (p-value)
TC	292.94 ± 133.85	232.73 ± 37.67	-60.47 ± 133.15 (n = 39)	-12.78 ± 21.97	p < 0.01
LDL-C	181.87 ± 59.81	140.34 ± 38.6	-40.77 ± 58.39 (n = 36)	-17.38 ± 27.39	p < 0.001
TG	215.8 ± 105.45	177.42 ± 162.42	-23.47 ± 155.31 (n = 38)	-8.73 ± 56.06	p < 0.4
HDL-C	51.36 ± 11.47	56.45 ± 20.98	5.83 ± 17.33 (n = 35)	11.81 ± 28.37	p < 0.1
TC/HDL-C	5.92 ± 2.72 (n = 35)	4.57 ± 1.48 (n = 38)			p < 0.025
LDL-C/HDL-C	3.63 ± 1.23 (n = 34)	2.76 ± 1.21 (n = 37)			p < 0.005

หมายเหตุ : เนื่องจากข้อมูล lipid profile มีการจัดบันทึกในแฟ้มประวัติผู้ป่วยไม่ครบถ้วน จึงทำให้จำนวนตัวอย่างที่ได้ในตารางไม่เท่ากัน

จากผลของข้อมูลจะเห็นว่าระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) ของผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกันค่อนข้างมาก ซึ่งจะเห็นได้จากค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของข้อมูลมีค่าเบี่ยงเบนมาก จากตารางที่ 39 จะเห็นว่าเมื่อทำการศึกษาถึงผลของการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันตั้งแต่ก่อนได้รับยาลดไขมันถึงขณะเมื่อได้รับยากลับ statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate พบว่ามีการลดลงของระดับโคเลสเตอรอลรวม (TC) ร้อยละ 12.78 ± 21.97 (p < 0.01) LDL-C ลดลงร้อยละ 17.38 ± 27.39 (p < 0.001) TG ลดลงร้อยละ 8.73 ± 56.06 (p < 0.4) และการเพิ่มขึ้นของ HDL ร้อยละ 11.81 ± 28.37 (p < 0.1) ทำให้มีอัตราส่วนของระดับ TC/HDL และ LDL-C/HDL-C ลดลง

เมื่อนำข้อมูลในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยากลุ่ม statin ก่อนได้รับร่วมกับยาในกลุ่ม fibrate นี้ มาหาจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการตั้งใช้ยากลุ่ม statin ในแต่ละตัว และคู่ของตัวขาดระดับไขมันในเลือดที่ใช้ร่วมกันระหว่างยากลุ่ม statin และกลุ่ม fibrate รวมถึงรายละเอียดทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับยา ขนาดใช้ยาโดยเฉลี่ย ระยะเวลาโดยเฉลี่ยที่ได้รับการตั้งใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด ตลอดจนระดับไขมัน (lipid profile) โดยเฉลี่ยก่อน/หลังที่ได้รับการตั้งใช้ยากลุ่ม statin และร่วมกับกลุ่ม fibrate ได้ผลรายละเอียดดังแสดงในภาคผนวก ก และภาคผนวก ข เนื่องจากจำนวนตัวอย่างที่ใช้ในแต่ละคู่ตัวยาที่ใช้ร่วมกันมีจำนวนน้อย จึงไม่สามารถบอกถึงความแตกต่างของแต่ละคู่ตัวยาที่ใช้ร่วมกันได้

เมื่อนำผลระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยในกลุ่มตัวอย่างก่อนได้รับการตั้งใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด ระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยในกลุ่มตัวอย่างเมื่อได้รับการตั้งใช้ยากลุ่ม statin (ก่อนได้รับร่วมกับยากลุ่ม fibrate) และระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยในกลุ่มตัวอย่างเมื่อได้รับการตั้งใช้ยากลุ่ม statin ร่วมกับยากลุ่ม fibrate ณ วันที่เก็บข้อมูลมาแสดงเปรียบเทียบ ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 40

ตารางที่ 40 แสดงการเปรียบเทียบระดับไขมันก่อนได้รับยาลดไขมัน/ เมื่อได้รับยากลุ่ม statin / เมื่อได้รับยากลุ่ม statin ร่วมกับยากลุ่ม fibrate

	ระดับไขมันโดยเฉลี่ยก่อน ได้รับยาลดไขมัน (มก./คล.)	ระดับไขมันโดยเฉลี่ยเมื่อ ได้รับยากลุ่ม statin (มก./คล.)	ระดับไขมันโดยเฉลี่ยเมื่อ ได้รับยากลุ่ม statin + fibrate (มก./คล.)	นัยสำคัญ (p-value)
TC	292.94 ± 133.85	258.37 ± 72.77	232.73 ± 37.67	$\alpha < 0.05, \beta < 0.2, \gamma < 0.01$
LDL-C	181.87 ± 59.81	149.32 ± 65.57	140.34 ± 38.6	$\alpha < 0.05, \beta < 0.5, \gamma < 0.001$
TG	215.8 ± 105.45	300 ± 235.92	177.42 ± 162.42	$\alpha < 0.025, \beta < 0.005, \gamma < 0.4$
HDL-C	51.36 ± 11.47	50.61 ± 15.00	56.45 ± 20.98	α NS, $\beta < 0.01, \gamma < 0.1$
TC/HDL-C	5.92 ± 2.72	5.31 ± 1.55	4.57 ± 1.48	$\alpha < 0.4, \beta < 0.05, \gamma < 0.025$
LDL-C/HDL-C	3.63 ± 1.23	2.99 ± 1.34	2.76 ± 1.21	$\alpha < 0.5, \beta < 0.5, \gamma < 0.005$

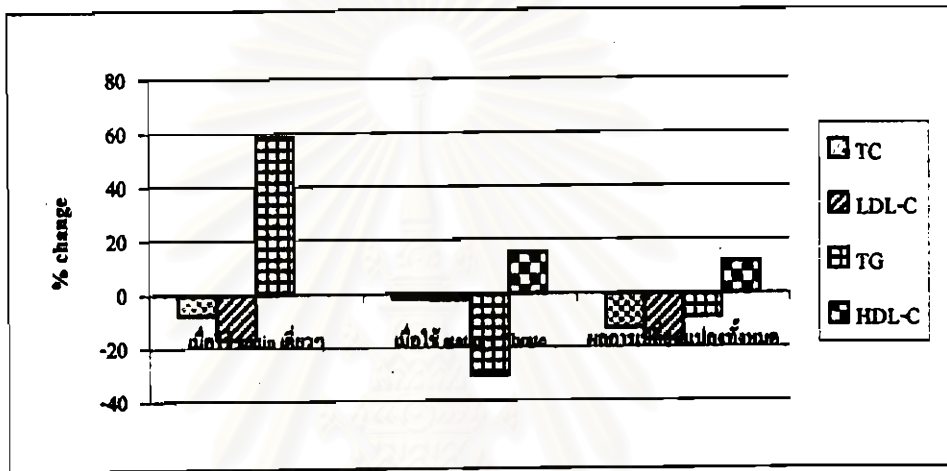
α = เป็นการเปรียบเทียบระหว่างระดับไขมันในเลือดในกลุ่มตัวอย่างเมื่อได้รับยากลุ่ม statin กับระดับไขมันในเลือดก่อนได้รับยาลดไขมัน

β - เป็นการเปรียบเทียบระหว่างระดับไขมันในเลือดในกลุ่มตัวอย่างเมื่อได้รับยากลุ่ม statin + กลุ่ม fibrate กับระดับไขมันในเลือดเมื่อได้รับยากลุ่ม statin

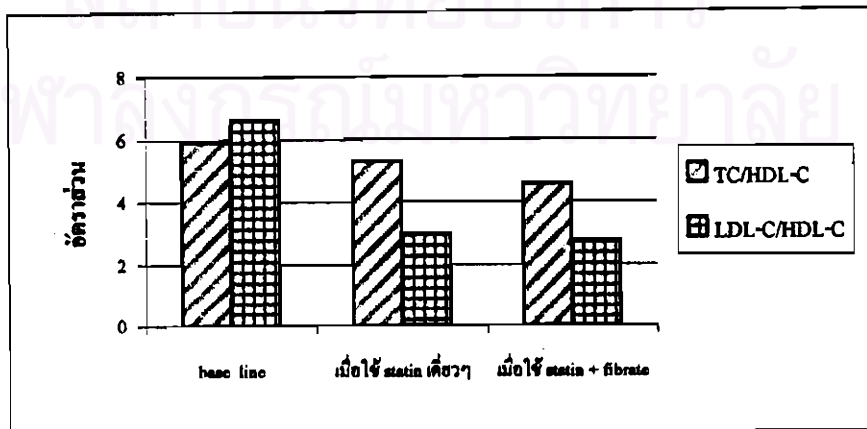
γ = เป็นการเปรียบเทียบระหว่างระดับไขมันในเลือดในกลุ่มตัวอย่างเมื่อได้รับยากลุ่ม statin + กลุ่ม fibrate กับระดับไขมันในเลือดก่อนได้รับยาลดไขมัน

NS = ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ภาพที่ 17 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันเมื่อใช้ยากลุ่ม statin , statin ร่วมกับ fibrate และ ผลการเปลี่ยนแปลงทั้งหมด (% change)



ภาพที่ 18 กราฟแสดงการเปรียบเทียบอัตราส่วน TC/HDL-C และ LDL-C/HDL-C เมื่อใช้ยากลุ่ม statin และ statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate



3.1.2 กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยากลุ่ม fibrate ก่อนได้รับร่วมกับยาในกลุ่ม statin

เมื่อนำข้อมูลในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยากลุ่ม fibrate ก่อนได้รับร่วมกับยาในกลุ่ม statin จำนวน 49 ตัวอย่าง (ร้อยละ 46.67) มาทำการศึกษาวเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังพบว่าในกลุ่มตัวอย่างมีระยะเวลาที่ได้รับการตั้งใช้ยากลุ่ม fibrate โดยเฉลี่ยเท่ากับ 42.84 สัปดาห์ (SD = 52.47) หรือประมาณ 11 เดือน โดยใช้ค่าเฉลี่ยจากภาคผนวก ฐ เมื่อดูระดับไขมันในเลือด (lipid profile) ของกลุ่มตัวอย่าง ก่อนได้รับการตั้งใช้ยากลุ่ม fibrate และเมื่อได้รับการตั้งใช้ยากลุ่ม fibrate ได้ผลรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 41 พบว่าก่อนได้รับการตั้งใช้ยาคระดับไขมัน กลุ่มตัวอย่างมีระดับโคเลสเตอรอล (TC) > 200 มก./คต. ระดับ LDL-C > 130 มก./คต. ระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) > 200 มก./คต. และระดับ HDL-C > 40 มก./คต. ขณะได้รับการใช้ยากลุ่ม fibrate อย่างเดียว พบว่ายากลุ่ม fibrate สามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) และเพิ่มระดับ HDL-C ได้แต่ไม่สามารถควบคุมระดับโคเลสเตอรอลรวม (TC) และ LDL-C เนื่องจากระดับเฉลี่ยโคเลสเตอรอลรวม (TC) และ LDL-C มีค่าเฉลี่ยที่สูงขึ้น ทำให้มีอัตราส่วน LDL-C/HDL-C เพิ่มขึ้น และเมื่อเทียบกับประสิทธิภาพในการใช้ยา กลุ่ม fibrate ที่สามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) ร้อยละ 35-50 LDL-C ได้ร้อยละ 10-15 และเพิ่มระดับ HDL-C ร้อยละ 10-25 (ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย, 2542) ในตารางที่ 10 แล้วพบว่าจากผลการวิจัยที่ได้ ผลการใช้ยา กลุ่ม fibrate ดังกล่าวได้ผลไม่ตรงตามประสิทธิภาพดังกล่าวในการลดระดับไขมันในเลือด ทั้งนี้อาจเป็นเพราะมีปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจมีผลกระทบต่อผลของการใช้ยาคระดับไขมันในเลือดในกลุ่มผู้ป่วย ดังได้กล่าวมาแล้วในหัวข้อ 3.1.1 เมื่อผู้ป่วยได้รับการใช้ยา กลุ่ม fibrate แล้วพบว่าระดับโคเลสเตอรอลรวม (TC) และ LDL-C เฉลี่ยยังมีระดับเฉลี่ยที่สูง จึงได้มีการเพิ่มยา กลุ่ม statin เข้าไป ซึ่งในกลุ่มตัวอย่างนี้พบว่า ระยะเวลาโดยเฉลี่ยที่กลุ่มตัวอย่างได้รับยา กลุ่ม statin ร่วมกับยา กลุ่ม fibrate ถึงวันที่เก็บข้อมูลมีระยะเวลาเฉลี่ยเท่ากับ 51.10 สัปดาห์ (SD = 61.79) หรือประมาณ 13 เดือน ซึ่งเมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 42 จากผลตารางที่ 42 จะเห็นว่าเมื่อก่อนได้รับยา กลุ่ม statin ร่วมเข้าไป พบว่ามีการลดลงของระดับโคเลสเตอรอลรวม (TC), LDL-C, ระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) และมีการเพิ่มขึ้นของระดับ HDL-C ทำให้อัตราส่วนของ TC/HDL-C และ LDL-C/HDL-C ลดลง และเมื่อทำการศึกษาดัง การเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันเมื่อได้รับยา กลุ่ม fibrate ร่วมกับยา กลุ่ม statin เทียบกับระดับไขมันก่อนได้รับยาคไขมัน (base line) โดยหาเป็นร้อยละของการเปลี่ยนแปลงได้ผลดังแสดงในตารางที่ 43 และรูปที่ 19,20

● ระดับไขมันก่อนได้รับยาลดไขมัน และเมื่อได้รับยากลุ่ม fibrate

ตารางที่ 41 แสดงระดับไขมันในเลือดก่อนได้รับยาลดไขมัน และเมื่อได้รับยากลุ่ม fibrate

	ระดับไขมันโดยเฉลี่ยก่อน ได้รับยาลดไขมัน (base line) (มก./คต.)	ระดับไขมันโดยเฉลี่ยเมื่อ ได้รับยากลุ่ม fibrate (มก./คต.)	ระดับไขมันที่ เปลี่ยนแปลง (absolute change) (มก./คต.)	ระดับไขมันที่ เปลี่ยนแปลง (% change) (มก./คต.)	นัยสำคัญทางสถิติ (p-value)
TC	242.84 ± 45.02	255.71 ± 45.63	11.95 ± 46.54 (n = 49)	7.49 ± 26.46	p < 0.1
LDL-C	153.85 ± 41.69	172.17 ± 42.15	15.42 ± 31.76 (n = 30)	13.02 ± 28.51	p < 0.05
TG	268.23 ± 134.21	195.39 ± 124.62	-72 ± 144.59 (n = 47)	-18.32 ± 40.99	p < 0.005
HDL-C	48.11 ± 9.72	49.98 ± 11.79	3.82 ± 8.92 (n = 37)	9.24 ± 21.41	p < 0.025
TC/HDL-C	5.51 ± 1.42 (n = 39)	5.42 ± 1.54 (n = 44)			NS
LDL-C/HDL-C	3.32 ± 1.14 (n = 32)	3.62 ± 1.26 (n = 42)			p < 0.4

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

● ระดับไขมันเมื่อได้รับยากลุ่ม fibrate ร่วมกับยากลุ่ม statin

ตารางที่ 42 แสดงระดับไขมันในเลือดเมื่อได้รับยากลุ่ม fibrate ร่วมกับยากลุ่ม statin

	ระดับไขมันโดยเฉลี่ยเมื่อ ได้รับยากลุ่ม fibrate (มก./คต.)	ระดับไขมันโดยเฉลี่ยเมื่อ ได้รับยากลุ่ม fibrate ร่วมกับยา กลุ่ม statin (มก./คต.)	ระดับไขมันที่ เปลี่ยนแปลง (absolute change) (มก./คต.)	ระดับไขมันที่ เปลี่ยนแปลง (% change) (มก./คต.)	นัยสำคัญทางสถิติ (p-value)
TC	255.71 ± 45.63	218.04 ± 48.26	-38.38 ± 56.32 (n = 49)	-13.06 ± 20.87	p < 0.001
LDL-C	172.17 ± 42.15	127.15 ± 36.76	-46.63 ± 46.26 (n = 36)	-21.52 ± 21.66	p < 0.001
TG	195.39 ± 124.62	177.57 ± 118.15	-17.82 ± 133.38 (n = 49)	-0.91 ± 44.31	p < 0.4
HDL-C	49.98 ± 11.79	50.78 ± 12.98	0.78 ± 8.74 (n = 37)	2.75 ± 17.45	NS
TC/HDL-C	5.42 ± 1.54 (n = 44)	4.49 ± 1.22 (n = 42)			p < 0.005
LDL-C/HDL-C	3.62 ± 1.26 (n = 42)	2.62 ± 0.89 (n = 42)			p < 0.001

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 43 แสดงระดับไขมันในเลือดก่อนได้รับยาลดไขมัน และเมื่อได้รับยากลุ่ม fibrate ร่วมกับยา
กลุ่ม statin

	ระดับไขมันโดยเฉลี่ยก่อน ได้รับยาลดไขมัน (base line) (มก./คต.)	ระดับไขมันโดยเฉลี่ยเมื่อ ได้รับยากลุ่ม fibrate + statin	ระดับไขมันที่ เปลี่ยนแปลง (absolute change)	ระดับไขมันที่ เปลี่ยนแปลง (% change)	นัยสำคัญทางสถิติ (p-value)
TC	242.84 ± 45.02	218.04 ± 48.26	-26.43 ± 53.33 (n = 49)	-8.46 ± 23.28	p < 0.005
LDL-C	153.85 ± 41.69	127.15 ± 36.76	-30.18 ± 52.99 (n = 29)	-13.35 ± 35.09	p < 0.005
TG	268.23 ± 134.21	177.57 ± 118.15	-90.56 ± 139.69 (n = 48)	-26.50 ± 39.44	p < 0.001
HDL-C	48.11 ± 9.72	50.78 ± 12.98	4.21 ± 10.72 (n = 36)	10.29 ± 23.01	p < 0.025
TC/HDL-C	5.51 ± 1.42 (n = 39)	4.49 ± 1.22 (n = 42)			p < 0.001
LDL-C/HDL-C	3.32 ± 1.14 (n = 32)	2.62 ± 0.89 (n = 42)			p < 0.005

หมายเหตุ : เนื่องจากข้อมูล lipid profile มีการจดบันทึกในเพิ่มประวัติผู้ป่วยไม่ครบถ้วน จึงทำให้
จำนวนตัวอย่างที่ได้ในตารางไม่เท่ากัน

จากตารางที่ 43 พบว่ามีการลดลงของโคเลสเตอรอลรวมร้อยละ 8.46 ± 23.28 (p < 0.005) ,
LDL-C ลดลงร้อยละ 13.35 ± 35.09 (p < 0.005) , TG ลดลงร้อยละ 26.50 (p < 0.001) และการเพิ่ม
ขึ้นของ HDL-C ร้อยละ 10.29 ± 23.01 (p < 0.025) ทำให้อัตราส่วน TC/HDL-C และ LDL-C/HDL-C
ลดลง

เมื่อนำข้อมูลในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยากลุ่ม fibrate ก่อนได้รับร่วมกับยากลุ่ม statin นี้ มา
หาจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม fibrate ในแต่ละตัว และคู่ของตัวยาที่ใช้ร่วมกันระหว่างยากลุ่ม fibrate
กับกลุ่ม statin รวมถึงรายละเอียดทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับยา ขนาดยาโดยเฉลี่ย ระยะเวลาโดย
เฉลี่ยที่ได้รับลดระดับไขมันในเลือด ตลอดจนระดับไขมัน (lipid profile) โดยเฉลี่ยเมื่อได้รับยา

fibrate และร่วมกับกลุ่ม statin ได้ผลรายละเอียดดังแสดงในภาคผนวก ฐ และภาคผนวก ๓ เนื่องจากจำนวนตัวอย่างที่ใช้ในแต่ละคู่ตัวยาที่ใช้ร่วมกันมีจำนวนน้อย จึงไม่สามารถบอกถึงความแตกต่างของแต่ละคู่ตัวยาที่ใช้ร่วมกันได้

เมื่อนำผลระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยในกลุ่มตัวอย่าง ก่อนได้รับการตั้งใช้ยากระดับไขมันในเลือด ระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยในกลุ่มตัวอย่างเมื่อได้รับการตั้งใช้ยากระดับ fibrate (ก่อนได้รับร่วมกับยากระดับ statin) และระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยในกลุ่มตัวอย่างเมื่อได้รับการตั้งใช้ยากระดับ fibrate ร่วมกับยากระดับ statin ณ วันที่เก็บข้อมูลมาแสดงเปรียบเทียบได้ผลดังแสดงในตารางที่ 44 และ ภาพที่ 19, 20

ตารางที่ 44 แสดงการเปรียบเทียบระดับไขมันก่อนได้รับยาลดไขมัน/ เมื่อได้รับยากระดับ fibrate/ เมื่อได้รับยากระดับ fibrate ร่วมกับยากระดับ statin

	ระดับไขมันโดยเฉลี่ยก่อน ได้รับยาลดไขมัน (มก./คต.)	ระดับไขมันโดยเฉลี่ยเมื่อ ได้รับยากระดับ fibrate (มก./คต.)	ระดับไขมันโดยเฉลี่ยเมื่อ ได้รับยากระดับ fibrate + statin (มก./คต.)	นัยสำคัญทางสถิติ (p-value)
TC	242.84 ± 45.02	255.71 ± 45.63	218.04 ± 48.26	$\alpha < 0.1, \beta < 0.001, \gamma < 0.005$
LDL-C	153.85 ± 41.69	172.17 ± 42.15	127.15 ± 36.76	$\alpha < 0.05, \beta < 0.001, \gamma < 0.005$
TG	217.56 ± 89.13	168.19 ± 67.55	178.29 ± 124.23	$\alpha < 0.005, \beta < 0.4, \gamma < 0.001$
HDL-C	48.11 ± 9.72	49.98 ± 11.79	50.78 ± 12.98	$\alpha < 0.025, \beta \text{ NS}, \gamma < 0.025$
TC/HDL-C	5.51 ± 1.42	5.42 ± 1.54	4.49 ± 1.22	$\alpha \text{ NS}, \beta < 0.005, \gamma < 0.001$
LDL-C/HDL-C	3.32 ± 1.14	3.62 ± 1.26	2.62 ± 0.89	$\alpha < 0.4, \beta < 0.001, \gamma < 0.005$

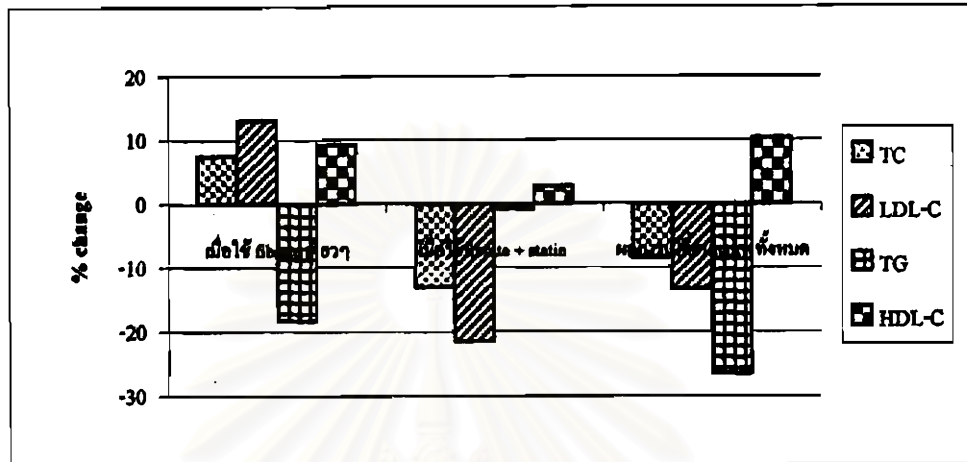
α = เป็นการเปรียบเทียบระหว่างระดับไขมันในเลือดในกลุ่มตัวอย่างเมื่อได้รับยากระดับ fibrate กับระดับไขมันในเลือดก่อนได้รับยาลดไขมัน

β - เป็นการเปรียบเทียบระหว่างระดับไขมันในเลือดในกลุ่มตัวอย่างเมื่อได้รับยากระดับ fibrate + กลุ่ม statin กับระดับไขมันในเลือดเมื่อได้รับยากระดับ fibrate

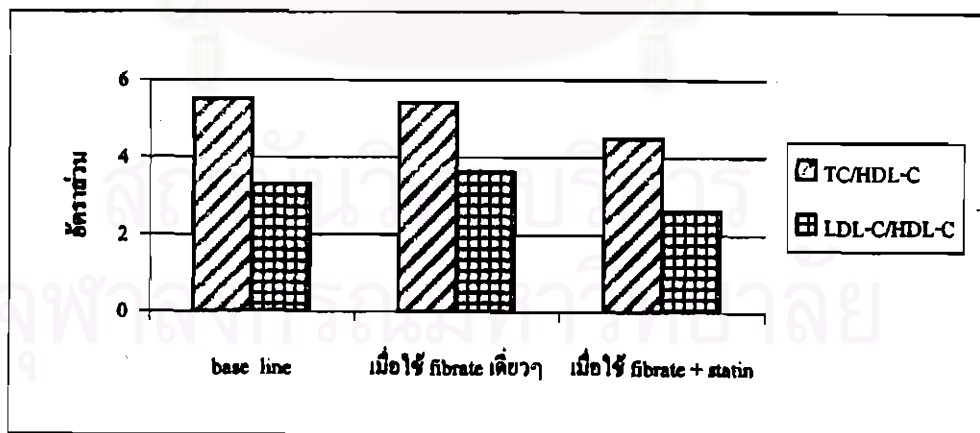
γ = เป็นการเปรียบเทียบระหว่างระดับไขมันในเลือดในกลุ่มตัวอย่างเมื่อได้รับยากระดับ fibrate + กลุ่ม statin กับระดับไขมันในเลือดก่อนได้รับยาลดไขมัน

NS = ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ภาพที่ 19 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันเมื่อใช้ยากดไขมัน fibrate , fibrate ร่วมกับ statin และผลการเปลี่ยนแปลงทั้งหมด (% change)



ภาพที่ 20 กราฟแสดงการเปรียบเทียบอัตราส่วน TC/HDL-C และ LDL-C/HDL-C เมื่อใช้ยากดไขมัน fibrate และ fibrate ร่วมกับ statin



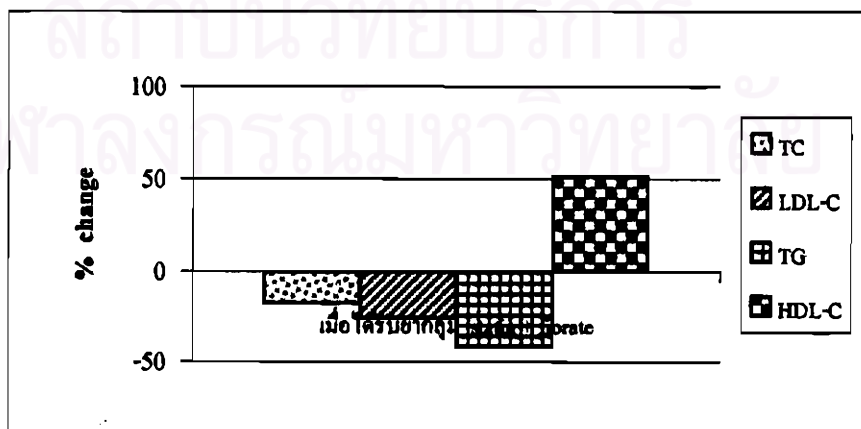
3.1.3. กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยากลุ่ม statin ร่วมกับยา group fibrate ตั้งแต่ต้น

เป็นกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการใช้ยา group statin ร่วมกับยา group fibrate โดยไม่ได้รับการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดมาก่อน มีจำนวน 16 ตัวอย่าง (ร้อยละ 15.24) เมื่อทำการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลัง พบว่าในกลุ่มตัวอย่างนี้มีระยะเวลาโดยเฉลี่ยที่ได้รับยา group statin ร่วมกับยา group fibrate มีระยะเวลาโดยเฉลี่ยเท่ากับ 77.37 สัปดาห์ (SD = 70.39) หรือประมาณ 19 เดือน เมื่อดูระดับไขมันในเลือด (lipid profile) ของกลุ่มตัวอย่างนี้ก่อนได้รับการใช้ยา group statin ร่วมกับยา group fibrate และเมื่อได้รับการใช้ยา group statin ร่วมกับยา group fibrate ได้ผลดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 45 และภาพที่ 21, 22 จากผลในตารางที่ 45 จะเห็นว่าระดับ LDL-C เฉลี่ยเริ่มต้นก่อนได้รับการใช้ยา group statin ร่วมกับยา group fibrate พบว่ามีค่า LDL-C เฉลี่ยมากกว่า 130 มก./คต. และระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) เฉลี่ยเริ่มต้นก่อนได้รับการใช้ยา group statin ร่วมกับยา group fibrate พบว่ามีค่าระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) เฉลี่ยมากกว่า 200 มก./คต. ซึ่งมีค่าสูงทั้งระดับ LDL-C และระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) ทั้งคู่ ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือด และหัวใจตีบได้สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C สูงอย่างเดียว (Assmann , Gotto และ Paoletti , 1991) ดังนั้นการได้รับการบริหารยาลดระดับไขมันร่วมกันในการที่มีระดับ LDL-C \geq 130 มก./คต. และมีระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) 200-400 มก./คต. มีการบ่งชี้การใช้ยา group statin ร่วมกับยา group fibrate (Hunninghake , 1996) ดังแสดงในตารางที่ 11 ซึ่งการได้รับยา group statin จะช่วยลดระดับ LDL-C และการใช้ยา group fibrate จะช่วยลดระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) ได้ ซึ่งจากผลการศึกษาในตัวอย่างนี้ก็พบว่า การใช้ยา group statin ร่วมกับยา group fibrate สามารถลดระดับโคเลสเตอรอลรวม (TC) ลดระดับ LDL-C และลดระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) และยังสามารถเพิ่มระดับ HDL-C ได้ ทำให้มีอัตราส่วนของ TC/HDL-C และอัตราส่วนของ LDL-C/HDL-C มีอัตราส่วนที่ลดลง ซึ่งผลที่ได้มีความสอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศ (Ellen และคณะ , 1998 ; Chan และคณะ , 1996 ; Smit และคณะ , 1995 ; Feher และคณะ , 1995) ในการลดระดับโคเลสเตอรอลรวม (TC) , LDL-C , ไตรกลีเซอไรด์ (TG) และเพิ่มระดับ HDL ได้ ถึงแม้ความสามารถในการลด (% change) จะได้ไม่เท่ากัน ซึ่งอาจเป็นเพราะความแตกต่างของตัวยา ขนาดยาที่ใช้ ระยะเวลาในการศึกษา และกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา และรวมถึงปัจจัยอื่นๆ

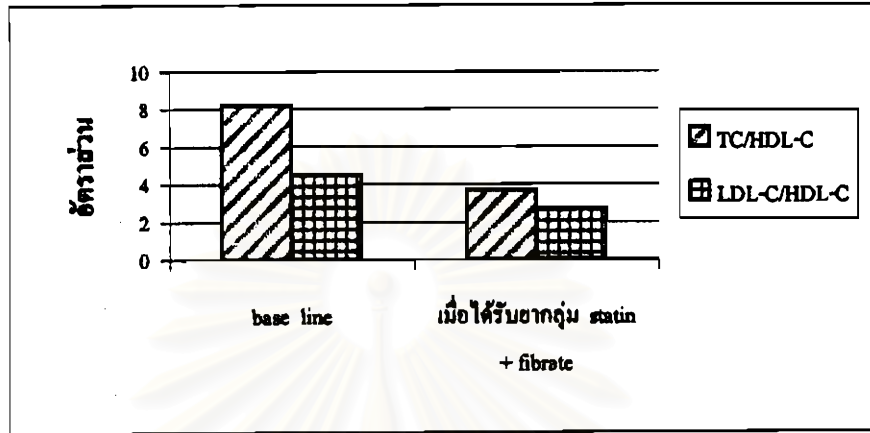
ตารางที่ 45 แสดงระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยเมื่อได้รับยากลุ่ม statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate ตั้งแต่ต้น

	ระดับไขมันโดยเฉลี่ยก่อน ได้รับยากลุ่ม statin + fibrate (base line) (มก./คต.)	ระดับไขมันโดยเฉลี่ยเมื่อ ได้รับยากลุ่ม statin + fibrate (มก./คต.)	ระดับไขมันที่ เปลี่ยนแปลง (absolute change) (มก./คต.)	ระดับไขมันที่ เปลี่ยนแปลง (% change) (มก./คต.)	นัยสำคัญทางสถิติ (p-value)
TC	289.59 ± 51.69	229.41 ± 40.09	-52.91 ± 52.84	-17.27 ± 15.84 (n = 16)	p < 0.005
LDL-C	174.43 ± 41.37	135.38 ± 28.38	-48.14 ± 38.35	-25.24 ± 18.28 (n = 7)	p < 0.025
TG	372.57 ± 139.30	217.75 ± 120.23	-193.31 ± 155.31	-41.56 ± 34.30 (n = 16)	p < 0.001
HDL-C	47.57 ± 5.91	50.25 ± 4.64	6.31 ± 11.78	51.24 ± 52.84 (n = 13)	p < 0.1
TC/HDL-C	8.22 ± 7.15 (n = 13)	4.56 ± 0.61 (n = 16)			p < 0.1
LDL-C/HDL-C	3.70 ± 0.89 (n = 7)	2.7 ± 0.51 (n = 16)			p < 0.005

ภาพที่ 21 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือด (% change) เมื่อได้รับยากลุ่ม statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate ตั้งแต่ต้น



ภาพที่ 22 กราฟแสดงการเปรียบเทียบอัตราส่วน TC/HDL-C และ LDL-C/HDL-C เมื่อใช้ยากลุ่ม statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate ตั้งแต่ต้น



เมื่อนำข้อมูลในกลุ่มตัวอย่างนี้ มาหาจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการตั้งใช้ยากลุ่ม statin ร่วมกับยา group fibrate ในแต่ละคู่ที่มีการตั้งใช้ร่วมกัน รวมถึงรายละเอียดทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับยา group statin ร่วมกับยา group fibrate ขนาดใช้ยาโดยเฉลี่ย ระยะเวลาโดยเฉลี่ยที่ได้รับการตั้งใช้ยา group statin ร่วมกับยา group fibrate ตลอดจนระดับไขมัน (lipid profile) โดยเฉลี่ยก่อนได้รับการใช้ยา group statin ร่วมกับยา group fibrate และเมื่อได้รับการใช้ยา group statin ร่วมกับยา group fibrate ได้ผลดังแสดงในภาคผนวก ๗ เนื่องจากจำนวนตัวอย่างที่ใช้ในแต่ละคู่มีจำนวนตัวอย่างน้อย จึงไม่สามารถบอกความแตกต่างของแต่ละคู่ด้วยอัตราระดับไขมันในเลือดที่ใช้ร่วมกันในกลุ่ม statin และยา group fibrate ได้

3.2 ส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับไขมันเข้าเป้าหมายของการรักษา

3.2.1 เข้าเป้าหมายการรักษาตามราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

เป้าหมายของการรักษาภาวะระดับไขมันในเลือดผิดปกติสำหรับผู้ป่วยคนไทยกำหนดขึ้นโดยราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย สาขาโภชนาการคลินิกและศูนย์สมเทศไขมันประเทศไทย สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย และชมรมหลอดเลือดแดงแห่งประเทศไทย ได้กำหนดเป้าหมายของการรักษาจัดแบ่งเป็นเป้าหมายของการรักษาแบบการป้องกันทุติยภูมิ (Secondary prevention) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือด และหัวใจตีบ (CHD) และเป้าหมายของการรักษาแบบการป้องกันปฐมภูมิ (Primary prevention) ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคหลอดเลือด และหัวใจตีบ (CHD) ดังแสดงในตารางที่ 9

ในกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา พบว่าในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา statin ร่วมกับยา fibrate จำนวน 105 ตัวอย่าง เมื่อนำมาหาจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดเข้าเป้าหมายของการรักษาตามเกณฑ์ของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 46

ตารางที่ 46 แสดงจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่มีระดับไขมันเข้าเป้าหมายการรักษาตามเกณฑ์ของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

1. กลุ่มที่มีแนวทางการรักษาแบบการป้องกันทุติยภูมิ (Secondary prevention) : จำนวนตัวอย่าง 47 ตัวอย่าง

ระดับไขมันเป้าหมาย	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	
	ก่อนได้รับร่วม statin + fibrate	เมื่อได้รับร่วม statin + fibrate
LDL-C < 100 มก./ดล.	17 (36.17)	9 (19.15)
TG < 150 มก./ดล.	17 (36.17)	28 (59.57)
HDL-C ≥ 40 มก./ดล.	35 (74.47)	39 (82.98)
LDL-C/HDL-C < 2.5	7 (14.89)	25 (53.19)
TC/HDL-C < 3.5	3 (6.38)	10 (21.28)

2. กลุ่มที่มีแนวทางการรักษาแบบการป้องกันปฐมภูมิ (Primary prevention) : จำนวนตัวอย่าง 58 ตัวอย่าง

ระดับไขมันเป้าหมาย	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	
	ก่อนได้รับร่วม statin + fibrate	เมื่อได้รับร่วม statin + fibrate
TC < 200 มก./คต.	3 (5.17)	9 (15.52)
LDL-C < 130 มก./คต.	17 (29.31)	26 (44.83)
TG < 150 มก./คต.	14 (24.14)	25 (43.10)
HDL-C \geq 40 มก./คต.	42 (72.41)	43 (74.14)
LDL-C/HDL-C < 3	13 (22.41)	34 (58.62)
TC/HDL-C < 4.5	17 (29.31)	28 (48.27)

- หมายเหตุ :
- จำนวนผู้ป่วยที่มี LDL-C เข้าเป้าหมายก่อนได้รับ statin + fibrate รวมได้ 34 ราย
 - จำนวนผู้ป่วยที่มี LDL-C เข้าเป้าหมายเมื่อได้รับ statin + fibrate รวมได้ 35 ราย
 - จำนวนผู้ป่วยที่มี TG เข้าเป้าหมายก่อนได้รับ statin + fibrate รวมได้ 31 ราย
 - จำนวนผู้ป่วยที่มี TG เข้าเป้าหมายเมื่อได้รับ statin + fibrate รวมได้ 53 ราย

3.2.2 เข้าเป้าหมายของการรักษาตามแนวทางของ NCEP

เมื่อนำข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการใช้ยาในกลุ่ม statin ร่วมกับยาในกลุ่ม fibrate มาหา จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับไขมันเข้าเป้าหมายของการรักษาของการรักษาตามแนวทางของ NCEP ซึ่ง NCEP จะยึดระดับไขมัน LDL-C เป็นเป้าหมายของการรักษา แสดงผลได้ในตารางที่ 47, 48

ตารางที่ 47 แสดงจำนวนตัวอย่างที่มีระดับ LDL-C เข้าเป้าหมายของการรักษาตามแนวทางของ NCEP

ประเภทผู้ป่วย	LDL-C เป้าหมาย	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	
		ก่อนได้รับร่วม statin + fibrate	เมื่อได้รับร่วม statin + fibrate
1. ไม่เป็น CHD และมี < 2 ปัจจัยเสี่ยง (จำนวนตัวอย่าง 21 ตัวอย่าง)	< 160 มก./คต.	10 (47.62)	18 (85.71)
2. ไม่เป็น CHD และมี ≥ 2 ปัจจัยเสี่ยง (จำนวนตัวอย่าง 37 ตัวอย่าง)	< 130 มก./คต.	12 (32.43)	17 (45.94)
3. เป็น CHD (จำนวนตัวอย่าง 47 ตัวอย่าง)	≤ 100 มก./คต.	18 (38.29)	9 (19.15)
รวม (105 ตัวอย่าง)		40 (38.09)	44 (41.90)

ตารางที่ 48 แสดงจำนวนตัวอย่างที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) เข้าเป้าหมายของการรักษาตามเกณฑ์ของ NCEP

ประเภทผู้ป่วย	TG เป้าหมาย	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	
		ก่อนได้รับร่วม statin + fibrate	เมื่อได้รับร่วม statin + fibrate
1. ไม่เป็น CHD และมี < 2 ปัจจัยเสี่ยง (จำนวนตัวอย่าง 21 ตัวอย่าง)	< 200 มก./คต.	10 (47.62)	16 (76.19)
2. ไม่เป็น CHD และมี ≥ 2 ปัจจัยเสี่ยง (จำนวนตัวอย่าง 37 ตัวอย่าง)	< 200 มก./คต.	16 (43.24)	24 (64.86)
3. เป็น CHD (จำนวนตัวอย่าง 47 ตัวอย่าง)	< 200 มก./คต.	23 (48.94)	35 (74.47)
รวม (105 ตัวอย่าง)		49 (46.67)	75 (71.43)

จากตารางที่ 46 , 47 จะเห็นว่าในกลุ่มตัวอย่างเมื่อได้รับการตั้งใช้ยากด statin ร่วมกับยากด fibrate นี้ มีจำนวนตัวอย่างทั้งสิ้น 44 รายใน 105 ราย (ร้อยละ 41.90) หรือ 1 ใน 2 ที่มีระดับ LDL-C เข้าเป้าหมายการรักษาของ NCEP และเมื่อเทียบกับจำนวนผู้ป่วยที่เข้าเป้าหมายตาม

เกณฑ์ของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทยพบมีผู้ป่วยจำนวน 35 รายใน 105 ราย (ร้อยละ 33.33) หรือ 1 ใน 3 ที่มีระดับ LDL-C เข้าเป้าหมาย โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่มีแนวทางการรักษาแบบการป้องกันทุติยภูมิ (Secondary prevention) ที่มี LDL-C เข้าเป้าหมาย 9 รายใน 47 ราย (ร้อยละ 19.15) หรือ 1 ใน 5 และกลุ่มที่มีแนวทางการรักษาแบบการป้องกันปฐมภูมิ (Primary prevention) ที่มี LDL-C เข้าเป้าหมาย 26 รายใน 58 ราย (ร้อยละ 44.83) หรือ 1 ใน 2

ในส่วนของระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) NCEP ได้ถือระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) ปกติที่น้อยกว่า 200 มก./คต. (NIH consensus conference, 1993) เป็นระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) เป้าหมายของการรักษา ซึ่งจะเห็นว่าเกณฑ์ระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) เป้าหมายที่กำหนดโดยราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทยสำหรับคนไทยนั้น มีการกำหนดเป้าหมายของไตรกลีเซอไรด์ (TG) ต่ำกว่าที่ระบุของ NCEP คือ ระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) เป้าหมายของคนไทยกำหนดระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) เป้าหมายที่น้อยกว่า 150 มก./คต. จากตารางที่ 46 และที่ 48 จะเห็นว่าในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการใช้ยากลุ่ม statin ร่วมกับ fibrate มีจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 75 รายใน 105 ราย (ร้อยละ 71.43) หรือ 1 ใน 1.4 ที่มีระดับ TG เข้าเป้าหมายของ NCEP และถ้าถือตามระดับ TG ที่กำหนดโดยราชวิทยาลัยอายุรแพทย์จะมีผู้ป่วยจำนวน 53 ใน 105 ราย (ร้อยละ 50.48) หรือ 1 ใน 2 ที่มีระดับ TG เข้าเป้าหมายการรักษา

เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับไขมันเข้าเป้าหมายก่อนได้รับยาาร่วมกัน

เมื่อทำการเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C เข้าเป้าหมายของการรักษาตามแนวทางของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ในขณะที่ได้รับยา statin หรือกลุ่ม fibrate ก่อนที่ได้รับยาทั้งสองร่วมกัน พบว่ามีจำนวนผู้ป่วย 34 รายใน 105 ราย (ร้อยละ 32.38) หรือ 1 ใน 3 ที่มีระดับ LDL-C เข้าเป้าหมายก่อนที่ได้รับยาาร่วมกัน ดังนั้นแสดงให้เห็นว่าเมื่อได้รับกลุ่ม statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate มีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C เข้าเป้าหมายเพิ่มขึ้น 1 รายคิดเป็นร้อยละ 0.9 และเมื่อทำการเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ TG เข้าเป้าหมายของการรักษาตามแนวทางราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย พบว่ามีจำนวนผู้ป่วย 31 รายใน 105 ราย (ร้อยละ 29.52) หรือ 1 ใน 3.4 ที่มีระดับ TG เข้าเป้าหมายก่อนได้รับยา statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate ดังนั้นแสดงให้เห็นว่าเมื่อได้รับการใช้ยาาร่วมกันจะมีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ TG เข้าเป้าหมายของการรักษาเพิ่มขึ้น 22 รายคิดเป็นร้อยละ 20.95 และเมื่อทำการเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C เข้าเป้าหมายของการรักษาตามแนวทางของ NCEP ในขณะที่ได้รับยา statin หรือกลุ่ม fibrate ก่อนได้รับยาาร่วมกัน พบว่ามีจำนวนผู้ป่วย 40 รายใน 105 ราย (ร้อยละ 38.09) หรือ 1 ใน 2.6 ที่มีระดับ LDL-C เข้าเป้าหมายก่อนที่ได้รับยาาร่วมกัน ดังนั้นแสดง

ให้เห็นว่าเมื่อได้รับกลุ่ม statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate มีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C เข้าเป้าหมายเพิ่มขึ้น 4 ราย คิดเป็น ร้อยละ 3.81 และเมื่อทำการเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ TG เข้าเป้าหมายของการรักษาตามแนวทางของ NCEP พบว่ามีจำนวนผู้ป่วย 49 รายใน 105 ราย (ร้อยละ 46.67) หรือ 1 ใน 2 ที่มีระดับ TG เข้าเป้าหมายก่อนได้รับยา กลุ่ม statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate ดังนั้นแสดงให้เห็นว่าเมื่อได้รับการใช้ยาร่วมกันจะมีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ TG เข้าเป้าหมายของการรักษาเพิ่มขึ้น 26 รายคิดเป็น ร้อยละ 24.76

4. ความปลอดภัยของการใช้ยา กลุ่ม statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate

ความปลอดภัยของการใช้ยา กลุ่ม statin ร่วมกับยา กลุ่ม fibrate เป็นการศึกษาถึงอาการไม่พึงประสงค์ของการใช้ยา ซึ่งการใช้ยา กลุ่ม statin ร่วมกับยา กลุ่ม fibrate จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาทั้ง 2 กลุ่มที่สำคัญต่อความผิดปกติของกล้ามเนื้อ (musculoskeletal effect) และผลต่อการทำงานของตับ (hepatic effect) (Pierno และคณะ, 1995) กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาได้แก่ กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา กลุ่ม statin จำนวน 130 ราย กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา กลุ่ม fibrate จำนวน 94 ราย และกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา กลุ่ม statin ร่วมกับกลุ่ม fibrate จำนวน 105 ราย

1. อาการไม่พึงประสงค์ต่อความผิดปกติของกล้ามเนื้อ (musculoskeletal effect)

จากการศึกษาในทั้ง 3 กลุ่มตัวอย่างโดยมีระยะเวลาที่ได้รับการใช้ยาลดไขมันโดยเฉลี่ยดังแสดงในตารางที่ 23 จากผลการวิจัยในตารางที่ 49 จะเห็นว่าไม่พบมีผู้ป่วยที่เกิด myopathy (ระดับ creatine kinase (CK) ≥ 10 เท่าของค่าระดับสูงสุดของค่าปกติ) และเกิด Rhabdomyolysis แต่พบมีการเพิ่มขึ้นของค่า creatine kinase (CK) สูงเกิน 3 เท่าของค่าระดับสูงสุดของค่าปกติแต่ไม่เกิน 10 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติจำนวน 1 รายในกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ยา กลุ่ม statin เดี่ยวๆ โดยได้รับด้วยยา Atorvastatin ขนาด 10 มก. เป็นระยะเวลาที่ได้รับยา 8 เดือน 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยไม่มีอาการปวดกล้ามเนื้อ แต่มีตะคริว และท้องผูก พบว่าแพทย์ได้หยุดการสั่งใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดแก่ผู้ป่วยดังกล่าวแล้ว

ตารางที่ 49 แสดงจำนวนตัวอย่างที่มีค่าระดับ creatine kinase (CK) สูงกว่าระดับปกติ

ระดับ CK	กลุ่มที่ได้รับ ร้อยละ		กลุ่มที่ได้รับ ร้อยละ		กลุ่มที่ได้รับ ร้อยละ	
	statin + fibrate (n = 105)		statin (n = 130)		fibrate (n = 94)	
1. CK > ระดับปกติ แต่น้อยกว่า 3 เท่า ULN	9	8.57	14	10.77	13	13.83
2. CK ≥ 3 เท่า ULN	-	-	1	0.77	-	-
3. CK ≥ 10 เท่า ULN	-	-	-	-	-	-
รวม	9	8.57	15	11.54	13	13.83

● แยกตามระยะเวลาที่ได้รับยา

ถ้านำข้อมูลแยกตามระยะเวลาเป็นช่วงที่ได้รับการใช้ยากระดับไขมันในเลือดเป็นน้อยกว่า 6 เดือน และมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน เพื่อหาจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ creatine kinase (CK) สูงกว่าค่าระดับ creatine kinase (CK) ปกติ ตามกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยากระดับไขมันในเลือด ได้รายละเอียดในตารางที่ 50

ตารางที่ 50 แสดงจำนวนตัวอย่างที่มีค่าระดับ creatine kinase (CK) สูงกว่าค่าปกติแยกตามระยะเวลาที่ได้รับยา

ระดับ CK	กลุ่มที่ได้รับ statin + fibrate (n = 105)		กลุ่มที่ได้รับ statin (n = 130)		กลุ่มที่ได้รับ fibrate (n = 94)	
	< 6 เดือน (n = 46)	≥ 6 เดือน (n = 59)	< 6 เดือน (n = 65)	≥ 6 เดือน (n = 65)	< 6 เดือน (n = 45)	≥ 6 เดือน (n = 49)
1. CK > ระดับปกติ แต่น้อยกว่า 3 เท่า ULN	6 (13.04)	3 (5.08)	6 (9.23)	8 (12.31)	4 (8.89)	9 (18.37)
2. CK ≥ 3 เท่า ULN	-	-	-	1 (1.54)	-	-
3. CK ≥ 10 เท่า ULN	-	-	-	-	-	-

ULN (upper limit of normal): ระดับสูงสุดของค่าปกติ .

จากตารางจะสังเกตว่าเมื่อทำการแบ่งระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด ออกเป็น 2 ช่วง คือในช่วงได้รับการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดน้อยกว่า 6 เดือน และในช่วงได้รับการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือนนั้น พบว่าในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการยากลดระดับไขมันในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน พบว่าในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการยากลดระดับไขมันในเลือดน้อยกว่า 6 เดือน พบว่าค่า creatine kinase (CK) สูงกว่าค่า creatine kinase (CK) ปกติ จะพบส่วนใหญ่อยู่ในช่วงที่ได้รับการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดไปแล้วมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน ส่วนในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการยากลดระดับไขมันในเลือดน้อยกว่า 6 เดือน จะพบผู้ป่วยที่มีระดับ creatine kinase (CK) สูงกว่าค่าปกติในช่วงที่ได้รับการใช้ น้อยกว่า 6 เดือน และเมื่อทำการทดสอบ Chi-Square test ไม่พบความแตกต่างของจำนวนตัวอย่างที่เกิดความผิดปกติของระดับ creatine kinase (CK) ในช่วงเวลาที่ได้รับยาลดระดับไขมันในเลือดน้อยกว่า 6 เดือน และมากกว่าเท่ากับ 6 เดือนที่ $p < 0.05$ ซึ่งจากรายงานการศึกษาของ Ellen และ McPherson ปี 1998 พบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ creatine kinase (CK) $> 2,000$ u/l จะเกิดในช่วง 6-30 เดือน หลังจากที่ได้รับยาใช้ยากลดระดับไขมันในเลือดร่วมกับยากลดระดับไขมันในเลือด แต่เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของระดับ creatine kinase (CK) อาจเกิดจากสาเหตุอื่นได้ (Christopherson และ Vick, 1993 ; Lin และ Ito, 1999) เช่น การเกิดการอักเสบของกล้ามเนื้อ การออกกำลังกาย เป็นต้น ดังนั้นการพบว่ามีค่า creatine kinase (CK) เพิ่มขึ้นสูงจากค่าปกติ ควรได้มีการติดตามผู้ป่วย และวัดค่า creatine kinase (CK) อย่างใกล้ชิดต่อไป ซึ่งตามเกณฑ์การประเมินการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด (DUE criteria) (Moralls และคณะ, 1994) ได้กำหนดเกณฑ์ในการใช้ยากลดระดับไขมันในเลือดร่วมกับยากลดระดับไขมันในเลือด ให้มีการวัดระดับค่า creatine kinase (CK) ก่อนการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดไว้เป็นค่าพื้นฐาน (base line) เนื่องจากการศึกษาวิจัยครั้งนี้ไม่มีผลในการจดบันทึกค่า creatine kinase (CK) ก่อนการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดจึงทำให้ไม่ทราบถึงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าระดับ creatine kinase (CK) เมื่อได้รับยาลดไขมัน

สำหรับอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (myalgia) แสดงผลดังแสดงในตารางที่ 51 จากการสัมภาษณ์กลุ่มตัวอย่างพบว่าเนื่องจากในกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดส่วนใหญ่เป็นกลุ่มผู้สูงอายุ ดังนั้นอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อที่ได้จากผู้ป่วยอาจไม่ใช่เกิดจากการใช้ยากลดระดับไขมันในเลือดร่วมกับยากลดระดับไขมันในเลือด อาจเนื่องจากสาเหตุทางกายภาพ หรือเกิดจากสาเหตุอื่นที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ทำให้เกิดอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อดังกล่าวร่วมด้วย ซึ่งจากการวิจัยพบว่าการเกิดอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อของผู้ป่วยบางราย ไม่พบการเพิ่มขึ้นของระดับ creatine kinase (CK) ที่ผิดปกติ และมีบางรายที่พบค่า creatine kinase (CK) ที่สูงผิดปกติแต่ผู้ป่วยไม่มีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ

ตารางที่ 51 แสดงจำนวนตัวอย่างที่มีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ

กลุ่มตัวอย่าง	จำนวนตัวอย่าง (คน)	จำนวนตัวอย่างที่มีอาการ (คน)	ร้อยละ
1. กลุ่มที่ได้รับยากกลุ่ม statin + fibrate	105	22	20.95
2. กลุ่มที่ได้รับยากกลุ่ม statin	130	14	10.77
3. กลุ่มที่ได้รับยากกลุ่ม fibrate	94	16	17.02

ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการใช้ยากกลุ่ม statin ร่วมกับยากกลุ่ม fibrate แล้วพบว่ามีระดับ creatine kinase (CK) สูงกว่าค่าปกติไม่น้อยกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ ตัวอย่างที่ใช้ร่วมกันระหว่างยากกลุ่ม statin กับกลุ่ม fibrate ขนาดยาที่ใช้ ตลอดจนระยะเวลาที่ได้รับยา แสดงดังรายละเอียดในตารางที่ 52

ตารางที่ 52 แสดงคู่ตัวอย่างยากกลุ่ม statin + fibrate ขนาดยา และระยะเวลาที่ได้รับ ที่มีระดับ CK เพิ่มขึ้นไม่น้อยกว่า 3 เท่า ULN

statin + fibrate	จำนวน (คน)	ระยะเวลาที่ได้รับ (สัปดาห์)
1. ระยะเวลาที่ได้รับการใช้ยา < 6 เดือน		
Atorvastatin 5 มก. + Fenofibrate 200 มก.	2	14, 20
Atorvastatin 10 มก. + Fenofibrate 200 มก.	1	15
Simvastatin 5 มก. + Gemfibrozil 600 มก.	1	8
Simvastatin 5 มก. + Fenofibrate 200 มก.	1	15
Simvastatin 5 มก. + Bezafibrate 200 มก.	1	14
2. ระยะเวลาที่ได้รับการใช้ยา ≥ 6 เดือน		
Atorvastatin 10 มก. + Bezafibrate 400 มก.	1	44
Pravastatin 6.8 มก. + Gemfibrozil 300 มก.	1	29
Simvastatin 5 มก. + Gemfibrozil 300 มก.	1	24
รวม	9	

กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยากุ่ม statin แล้วพบว่ามึ่ระดับ creatine kinase (CK) สูงกว่าค่าปกติแต่น้อยกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ ด้วยที่ผู้ป่วยได้รับ ขนาดยาที่ได้รับ และระยะเวลาที่ได้รับ แสดงดังตารางที่ 53

ตารางที่ 53 แสดงด้วยยาในกลุ่ม statin ขนาดยา และระยะเวลาที่ได้รับ ที่มีระดับ CK เพิ่มขึ้นแต่น้อยกว่า 3 เท่า ULN

ด้วยยา	จำนวน (คน)	ระยะเวลาที่ได้รับ (สัปดาห์)
1. ระยะเวลาที่ได้รับการใช้ยา < 6 เดือน		
Atorvastatin 9 มก.	1	18
Atorvastatin 10 มก.	1	8
Pravastatin 7.5 มก.	1	10
Simvastatin 5 มก.	2	8, 12
Simvastatin 15 มก.	1	15
2. ระยะเวลาที่ได้รับการใช้ยา ≥ 6 เดือน		
Atorvastatin 5 มก.	1	60
Atorvastatin 10 มก.	1	24
Fluvastatin 23.57 มก.	1	132
Pravastatin 5 มก.	1	72
Pravastatin 10 มก.	1	117
Simvastatin 7.22 มก.	1	72
Simvastatin 14.23 มก.	1	104
Simvastatin 15.45 มก.	1	40
รวม	14	

กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาในกลุ่ม fibrate แล้วพบว่ามียกระดับ creatine kinase (CK) สูงกว่าค่าปกติแต่น้อยกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ ด้วยที่ผู้ป่วยได้รับ ขนาดยาที่ได้รับ และระยะเวลาที่ได้รับ แสดงดังตารางที่ 54

ตารางที่ 54 แสดงด้วยยาในกลุ่ม fibrate ขนาดยา และระยะเวลาที่ได้รับ ที่มีระดับ CK เพิ่มขึ้นแต่น้อยกว่า 3 เท่า ULN

ด้วยยา	จำนวน (คน)	ระยะเวลาที่ได้รับ (สัปดาห์)
1. ระยะเวลาที่ได้รับการใช้ยา < 6 เดือน		
Gemfibrozil 600 มก.	1	4
Fenofibrate 100 มก.	2	16 , 20
Fenofibrate 200 มก.	1	15
2. ระยะเวลาที่ได้รับการใช้ยา ≥ 6 เดือน		
Gemfibrozil 600 มก.	1	46
Gemfibrozil 1,200 มก.	2	41 , 164
Gemfibrozil 1,500 มก.	1	88
Fenofibrate 100 มก.	1	69
Fenofibrate 200 มก.	4	35 , 48 , 164 , 164
รวม	13	

2. อาการไม่พึงประสงค์ต่อการทำงานของตับ (Hepatic effect)

ยากลุ่ม statin และยากลุ่ม fibrate มีผลทำให้ระดับ transaminase สูงขึ้นได้ (McDonald, 1998) จากผลการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างเมื่อนำมาหาค่าเฉลี่ยของระดับ Alanine aminotransferase (ALT) พบว่ามีระดับค่าเฉลี่ยไม่สูงเกินระดับค่าปกติ (0-40 u/l) และเมื่อนำมาหาค่าเฉลี่ยของระดับ Alanine aminotransferase (ALT) ที่ระยะเวลาที่กลุ่มตัวอย่างได้รับยาน้อยกว่า 6 เดือนและมากกว่า หรือเท่ากับ 6 เดือน ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 55

ตารางที่ 55 แสดงระดับ Alanine aminotransferase (ALT) เฉลี่ยในกลุ่มตัวอย่างทั้ง 3 กลุ่มตัวอย่าง

ระยะเวลา	ระดับ Alanine aminotransferase (ALT) เฉลี่ย (u/l)		
	กลุ่มที่ได้รับ statin + fibrate (n = 105)	กลุ่มที่ได้รับ statin (n = 130)	กลุ่มที่ได้รับ fibrate (n = 94)
< 6 เดือน	25.69 ± 11.59	31.11 ± 23.37	29.51 ± 25.45
พิสัย	1-57	6-107	10-160
≥ 6 เดือน	26.12 ± 20.68	30.47 ± 24.27	30.31 ± 22.98
พิสัย	6-126	6-147	5-108
ระดับ ALT เฉลี่ย	25.93 ± 17.22	30.79 ± 23.73	29.92 ± 24.06
พิสัย	1-126	6-147	5-106

เมื่อนำมาหาจำนวนตัวอย่างที่มีระดับ Alanine aminotransferase (ALT) สูงกว่าระดับปกติ แสดงผลรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 56 จากตารางจะเห็นว่าจำนวนตัวอย่างที่ระดับ Alanine aminotransferase (ALT) สูงเกิน 3 เท่าของระดับสูงสุดของค่าปกติในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา statin ร่วมกับยา fibrate ไม่เกินร้อยละ 1 โดยพบว่าผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับการใช้ยา statin ร่วมกับยา fibrate เป็นผู้ป่วยได้รับการใช้ยา Simvastatin ขนาด 5 มก./วัน และด้วยยา Gemfibrozil ขนาด 1,200 มก./วัน เป็นระยะเวลา 1 ปี แพทย์จึงลดขนาดของด้วยยา Gemfibrozil เป็น 600 มก./วัน เนื่องจากผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมอาหารได้ตามต้องการ และเป็น Stroke

TIA (transient ischemic attack) ส่วนผู้ที่ได้รับยาในกลุ่ม statin แล้วมีระดับ Alanine aminotransferase (ALT) สูงมากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าของระดับสูงสุดของค่าปกติมี 2 รายคือผู้ป่วยที่ได้รับด้วยยา Atorvastatin ขนาด 10 มก./วัน เป็นระยะเวลา 25 สัปดาห์ และอีก 1 รายได้รับด้วยยา Pravastatin ขนาด 10 มก./วัน เป็นระยะเวลา 69 สัปดาห์ หรือประมาณ 1 ปี 5 เดือน ตัวอย่างทั้ง 2 รายแพทย์ได้หยุดใช้ยา สำหรับกลุ่ม fibrate มี 1 รายที่มีระดับ Alanine aminotransferase (ALT) สูงมากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าของระดับสูงสุดของระดับปกติ เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา Gemfibrozil ขนาด 600 มก./วัน เป็นระยะเวลา 1 เดือน เนื่องจากผู้ป่วยคืบศร่าเป็นครั้งคราว เป็นโรคเบาหวาน และยังไม่เคยตรวจเช็คเกี่ยวกับระดับเอ็นไซม์ Alanine aminotransferase (ALT) ของตับ แพทย์จึงแนะนำให้หยุดศร่า และตั้งตรวจค่าระดับ Alanine aminotransferase (ALT) ในครั้งต่อไป โดยยังคงให้ใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดตัวเดิมในขนาดเท่าเดิมต่อไป

ตารางที่ 56 แสดงจำนวนตัวอย่างที่มีค่าระดับ Alanine aminotransferase (ALT) สูงกว่าระดับปกติ

ระดับ ALT	กลุ่มที่ได้รับ statin + fibrate (n = 105)	ร้อยละ	กลุ่มที่ได้รับ statin (n = 130)	ร้อยละ	กลุ่มที่ได้รับ fibrate (n = 94)	ร้อยละ
1. ALT > ระดับปกติ แต่น้อยกว่า 3 เท่า ULN	12	11.43	22	16.92	15	15.96
2. ALT ≥ 3 เท่า ULN	1	0.95	2	1.54	1	1.06
รวม	13	12.38	24	18.46	16	17.02

● แยกตามระยะเวลาที่ได้รับยา

เมื่อนำข้อมูลแยกตามระยะเวลาที่ได้รับการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดเป็นช่วงน้อยกว่า 6 เดือน และมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน เพื่อหาจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ Alanine aminotransferase (ALT) สูงกว่าค่าปกติ ตามกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาลดระดับไขมันในเลือด ได้รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 57

ตารางที่ 57 แสดงจำนวนตัวอย่างที่มีค่าระดับ Alanine aminotransferase (ALT) สูงกว่าค่าปกติแยกตามระยะเวลาที่ได้รับยา

ระดับ ALT	กลุ่มที่ได้รับ statin + fibrate (n = 105)		กลุ่มที่ได้รับ statin (n = 130)		กลุ่มที่ได้รับ fibrate (n = 94)	
	< 6 เดือน	≥ 6 เดือน	< 6 เดือน	≥ 6 เดือน	< 6 เดือน	≥ 6 เดือน
	(n = 46)	(n = 59)	(n = 65)	(n = 65)	(n = 45)	(n = 49)
1. ALT > ระดับปกติ แต่น้อยกว่า 3 เท่า ULN	5 (10.87)	7 (11.86)	14 (21.54)	8 (12.31)	6 (13.33)	9 (18.37)
2. ALT ≥ 3 เท่า ULN	-	1 (1.69)	-	2 (3.08)	1 (2.22)	-

ULN (upper limit of normal) : ระดับสูงสุดของค่าปกติ

จากตารางจะสังเกตว่าเมื่อทำการแบ่งระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดออกเป็น 2 ช่วง คือในช่วงได้รับการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดน้อยกว่า 6 เดือน และในช่วงได้รับการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือนนั้น พบว่าในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยากลุ่ม statin ร่วมกับยากลุ่ม fibrate และในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยากลุ่ม fibrate ส่วนใหญ่จะพบผู้ป่วยที่มีระดับ Alanine aminotransferase (ALT) สูงกว่าค่าปกติในช่วงที่ได้รับการใช้ยาลดระดับไขมันมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน ส่วนในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยากลุ่ม statin ส่วนใหญ่จะพบผู้ป่วยที่มีระดับ Alanine aminotransferase (ALT) สูงกว่าค่าปกติในช่วงที่ได้รับการใช้ยากลุ่ม statin น้อยกว่า 6 เดือน ซึ่งจากรายงานของ McDonald ปี 1998 พบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ transaminase จะเกิดขึ้นในช่วง 3-12 เดือนหลังจากที่เริ่มใช้ยากลุ่ม statin และจะกลับสู่ปกติเมื่อหยุดใช้ยา มีบางรายงานพบว่าการใช้ยากลุ่ม statin จะมีค่าระดับ Alanine aminotransferase (ALT) เพิ่มขึ้น ≥ 3 เท่าของระดับสูงสุดของค่าปกติประมาณร้อยละ 1.5 (Todd และคณะ, 1990) ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยนี้ (ร้อยละ 1.54) และจากการศึกษาของ Murdock และคณะ ปี 1999 พบว่าการใช้ยากลุ่ม statin ร่วมกับยา กลุ่ม fibrate พบการเกิดพิษต่อตับ (hepatotoxic) ร้อยละ 0.4 ซึ่งได้ผลแตกต่างจากผลการวิจัยนี้ (ร้อยละ 0.95) จะเห็นว่าการใช้ยากลุ่ม statin ร่วมกับยา กลุ่ม fibrate จะเกิดพิษต่อตับ (hepatotoxic) ไม่ได้เกิดมากไปกว่าการใช้ยา กลุ่ม statin เดี่ยวๆ แต่เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของระดับ Alanine aminotransferase (ALT) อาจเกิดขึ้นจากสาเหตุอื่นได้ (Troutman, 1997; เฟื่องเพชร เกียรติเสวี, 2541) เช่น ดับอีกเสบจากยาและสารพิษ (ภาคผนวก ฉ) ดับอีกเสบจากสุรา การติดเชื้อ เป็นต้น ดังนั้นการพบว่ามีค่าระดับ Alanine aminotransferase (ALT) เพิ่มขึ้นควรได้มีการติดตามผู้ป่วย และวัดระดับ Alanine aminotransferase (ALT) อย่างใกล้ชิดต่อไป ซึ่งตามเกณฑ์ การประเมินการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด (DUE criteria) (Moralls และคณะ, 1994) ได้

กำหนดเกณฑ์ในการใช้ยาในกลุ่ม statin ให้มีการวัดระดับค่า Alanine aminotransferase (ALT) ก่อนการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดไว้เป็นค่าพื้นฐาน (base line) และที่ 6-8 สัปดาห์, 8-12 สัปดาห์, 6 เดือน และ 1 ปี หลังจากเริ่มใช้ยา และทุก 6 เดือนหลังจากที่ได้รับการใช้ยาแล้ว 1 ปี และการใช้ยากุ่ม fibrate ให้มีการวัดระดับค่า Alanine aminotransferase (ALT) ก่อนการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดไว้ และทุก 6 เดือนหลังจากเริ่มใช้ยา เนื่องจากการศึกษาวิจัยครั้งนี้ไม่มีผลในการจดบันทึกค่า Alanine aminotransferase (ALT) ก่อนการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดคั้งนั้นจึงทำให้ไม่ทราบถึงค่าการเปลี่ยนแปลงของค่า Alanine aminotransferase (ALT) เมื่อได้รับการใช้ยาลดไขมัน แต่มีการจดบันทึกผลครั้งเดียวตามระยะเวลาที่ผู้ป่วยใช้ยาซึ่งไม่เท่ากันในแต่ละคน โดยในการวิจัยนี้ได้กำหนดไว้ไม่น้อยกว่า 6 เดือน และมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการใช้ยากลุ่ม statin ร่วมกับยากลุ่ม fibrate แล้วพบว่า มีระดับ Alanine aminotransferase (ALT) สูงกว่าค่าปกติไม่น้อยกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ ตัวยาที่ใช้ร่วมกันระหว่างยากลุ่ม statin กับกลุ่ม fibrate ขนาดยาที่ใช้ ตลอดจนระยะเวลาที่ได้รับยา แสดงดังรายละเอียดในตารางที่ 58

ตารางที่ 58 แสดงคู่ตัวยา statin + fibrate ขนาดยา และระยะเวลาที่ได้รับ ที่มีระดับ ALT เพิ่มขึ้นไม่น้อยกว่า 3 เท่า ULN

statin + fibrate	จำนวน (คน)	ระยะเวลาที่ได้รับ (สัปดาห์)
1. ระยะเวลาที่ได้รับการรักษา < 6 เดือน		
Atorvastatin 10 มก. + Gemfibrozil 300 มก.	1	7
Atorvastatin 10 มก. + Gemfibrozil 1,200 มก.	1	15
Atorvastatin 20 มก. + Gemfibrozil 600 มก.	1	8
Simvastatin 10 มก. + Gemfibrozil 1,200 มก.	1	15
Simvastatin 20 มก. + Fenofibrate 200 มก.	1	4
2. ระยะเวลาที่ได้รับการรักษา ≥ 6 เดือน		
Atorvastatin 5 มก. + Fenofibrate 100 มก.	1	41
Atorvastatin 10 มก. + Bezafibrate 400 มก.	1	44
Atorvastatin 13 มก. + Gemfibrozil 600 มก.	1	42
Simvastatin 5 มก. + Fenofibrate 100 มก.	1	192
Simvastatin 10 มก. + Gemfibrozil 600 มก.	2	204, 264
Simvastatin 20 มก. + Gemfibrozil 600 มก.	1	24
รวม	12	

กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาในกลุ่ม statin แล้วพบว่ามียกระดับ Alanine aminotransferase (ALT) สูงกว่าค่าปกติแต่น้อยกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ ด้วยยาที่ผู้ป่วยได้รับ ขนาดยาที่ได้รับ และระยะเวลาที่ได้รับ แสดงดังตารางที่ 59

ตารางที่ 59 แสดงด้วยยาในกลุ่ม statin ขนาดยา และระยะเวลาที่ได้รับ ที่มีระดับ ALT เพิ่มขึ้นแต่น้อยกว่า 3 เท่า ULN

ด้วยยา	จำนวน (คน)	ระยะเวลาที่ได้รับ (สัปดาห์)
1. ระยะเวลาที่ได้รับการใช้ยา < 6 เดือน		
Atorvastatin 5 มก.	3	4, 8, 13
Atorvastatin 9 มก.	1	18
Atorvastatin 10 มก.	6	8, 8, 13, 13, 14, 14
Atorvastatin 16.25 มก.	1	19
Fluvastatin 40 มก.	1	7
Simvastatin 10 มก.	1	20
Simvastatin 15 มก.	1	15
2. ระยะเวลาที่ได้รับการใช้ยา ≥ 6 เดือน		
Atorvastatin 5 มก.	1	72
Atorvastatin 9.44 มก.	1	36
Atorvastatin 10 มก.	3	24, 51, 61
Pravastatin 10 มก.	1	144
Simvastatin 8.33 มก.	1	48
Simvastatin 10 มก.	1	32
รวม	22	

กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาในกลุ่ม fibrate แล้วพบว่ามีระดับ Alanine aminotransferase (ALT) สูงกว่าค่าปกติไม่น้อยกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ ตัวยาที่ได้รับ ขนาดยาที่ได้รับ และระยะเวลาที่ได้รับ แสดงดังตารางที่ 60

ตารางที่ 60 แสดงตัวยาในกลุ่ม fibrate ขนาดยา และระยะเวลาที่ได้รับ ที่มีระดับ ALT เพิ่มขึ้นแต่ไม่น้อยกว่า 3 เท่า ULN

ตัวยา	จำนวน (คน)	ระยะเวลาที่ได้รับ (สัปดาห์)
1. ระยะเวลาที่ได้รับการใช้ยา < 6 เดือน		
Gemfibrozil 300 มก.	3	8 , 9 , 20
Gemfibrozil 1,050 มก.	1	15
Gemfibrozil 1,200 มก.	1	9
Fenofibrate 200 มก.	1	15
2. ระยะเวลาที่ได้รับการใช้ยา ≥ 6 เดือน		
Gemfibrozil 600 มก.	1	46
Gemfibrozil 1,200 มก.	3	50 , 55 , 68
Fenofibrate 208.77 มก.	1	228
Fenofibrate 200 มก.	4	48 , 73 , 96
รวม	15	