

TITLE: Efficacy of long-term treatment with simvastatin on lipid metabolism in hypercholesterolemic patients and its safety

ชื่อภาษาไทย: ประสิทธิภาพของการรักษาระยะยาวด้วย simvastatin ต่อเมแทบอลิซึมของไขมันในผู้ป่วยที่มีภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงและความปลอดภัยของ simvastatin

AUTHOR รศ.ดร.ปริยา สีนกุล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ABSTRACT

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อประเมินประสิทธิผลของการรักษาระยะยาวด้วย simvastatin ต่อเมแทบอลิซึมของไขมันในผู้ป่วยที่มีภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง และความปลอดภัยของ simvastatin ในการศึกษานี้ได้เปรียบเทียบผลดังกล่าวระหว่าง simvastatin ที่ผลิตจาก 2 แหล่งด้วย คือ Zimva[®] ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม ประเทศไทย และ Zocor[®] ผลิตโดยบริษัท Merck & Co., Inc สหรัฐอเมริกา ในผู้ป่วยโคเลสเตอรอลในเลือดสูงประเภท II (type II hyperlipoproteinemia) ที่คลินิกโภชนาวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ และสำนักงานวิจัย คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี simvastatin เป็นยาออกฤทธิ์ยับยั้งกัมมันตภาพของ HMG-CoA reductase ทำให้การสร้างโคเลสเตอรอลขึ้นเองภายในร่างกายที่ต่ำลง

ผู้ป่วยโคเลสเตอรอลในเลือดสูงประเภท II ชายและหญิง อายุ ≥ 20 ปี จำนวน 60 คน ซึ่งมีระดับ TC ในซีรัม >240 มก./ดล. LDL-C ในซีรัม >160 มก./ดล. และ TG ในซีรัม <200 มก./ดล. มี liver และ renal function tests ปกติ ไม่อยู่ระหว่างการตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ไม่เป็นโรคเกี่ยวกับหัวใจ ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาหรืออาหารเสริมอื่นๆที่มีผลต่อระดับไขมันในเลือด ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการศึกษาเป็นเวลา 52 สัปดาห์ โดย 4 สัปดาห์แรก (สัปดาห์ -4 ถึง สัปดาห์ 0) ได้รับการควบคุมอาหารเพื่อลดระดับโคเลสเตอรอลเพียงอย่างเดียว ส่วนอีก 48 สัปดาห์ผู้ป่วยจะถูกสุ่มสลับกันไปตามลำดับการเข้าศึกษาเพื่อรับยา Zimva หรือ Zocor ร่วมกับการควบคุมอาหาร โดยจะมีผู้ป่วยกลุ่มละ 30 คน ตลอดระยะเวลาการศึกษาผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำให้รับประทานอาหารเพื่อลดระดับโคเลสเตอรอลที่มีสัดส่วนของพลังงานดังนี้ โปรตีนร้อยละ 15-20 ไขมันไม่เกินร้อยละ 30 และคาร์โบไฮเดรตร้อยละ 50-60 ของพลังงานทั้งหมดที่ได้รับ รับประทานโคเลสเตอรอลน้อยกว่า 300 มก./วัน และใช้น้ำมันถั่วเหลืองปรุงอาหารให้ได้วันละ 1.0-1.5 ช้อนโต๊ะ

การรักษาด้วย simvastatin ภายหลังจากการควบคุมอาหารแล้ว 4 สัปดาห์ ถ้าผู้ป่วยยังมี TC ในซีรัม >240 มก./ดล. และ LDL-C ในซีรัม >130 มก./ดล. จะได้รับ simvastatin 10 มก./วัน ให้รับประทาน ภายหลังจากอาหารเย็นเป็นเวลา 16 สัปดาห์ (สัปดาห์ 0-16) ตลอดเวลาที่รับประทานยานี้ต้องรับประทานไม่ต่ำกว่าร้อยละ 80 ของจำนวนยาที่ให้ในแต่ละครั้ง ถ้าต่ำกว่าต้องออกจากโครงการ

ที่สัปดาห์ 16 ผู้ป่วยที่มีระดับ TC ในซีรัม <200 มก./ดล. และ LDL-C ในซีรัม <130 มก./ดล. จะได้รับ simvastatin 10 มก./วัน ให้รับประทานภายหลังจากอาหารเย็นต่อไปจนถึงสัปดาห์ที่ 48

ที่สัปดาห์ 16 ผู้ป่วยที่มีระดับ TC ในซีรัม >200 มก./ดล. และ LDL-C ในซีรัม >130 มก./ดล. จะได้รับ simvastatin 20 มก./วัน ให้รับประทานหลังจากอาหารเย็นต่อไปเป็นเวลา 16 สัปดาห์ (สัปดาห์ 16-32)

ที่สัปดาห์ 32 ผู้ป่วยที่มีระดับ TC ในซีรัม <200 มก./ดล. และ LDL-C ในซีรัม <130 มก./ดล. จะได้รับ simvastatin 30 มก./วัน ต่อไปจนถึงสัปดาห์ที่ 48 ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับ TC ในซีรัม >200 มก./ดล.

และLDL-Cในซีรัม >130 มก./ดล. จะได้รับการพิจารณาการรักษาด้วยยาชนิดอื่นต่อไปจนถึงสัปดาห์ที่ 48 จากการศึกษาไม่มีผู้ป่วยคนใดที่ต้องไปรับการรักษาด้วยยาชนิดอื่น

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันในคุณสมบัติเบื้องต้นก่อนการศึกษา มีสัดส่วนร่างกาย การรับประทานอาหาร และมาตรการต่างๆที่ตรวจวัดในเลือดใกล้เคียงกัน การควบคุมอาหารและการรับประทานยาทั้งสองชนิดไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของสัดส่วนร่างกาย ปริมาณของอาหารที่รับประทาน แต่จากบันทึกอาหาร ส่วนใหญ่ผู้ป่วยพยายามที่จะลดอาหารที่มีไขมันอิ่มตัวสูง มีโคเลสเตอรอลสูง และใช้น้ำมันที่มีกรดไขมันไม่อิ่มตัวหลายตำแหน่งสูงทำอาหาร ซึ่งสอดคล้องกับระดับของกรดไขมันในซีรัมและในเม็ดเลือดแดง ตลอดการศึกษาผู้ป่วยรับประทานยาได้ดี จำนวนยาที่รับประทานมากกว่าร้อยละ 98 ของยาที่ต้องรับประทาน และไม่พบผลข้างเคียงใดๆทั้งสิ้น ทั้งการตรวจร่างกายทางคลินิกและทางชีวเคมี การทำงานของตับและไตอยู่ในเกณฑ์ปกติตลอด ผู้ป่วยทั้ง 60 คนที่เข้าร่วมโครงการ อยู่ครบตลอดการศึกษา

ไม่พบความแตกต่างทางสถิติของมาตรการต่างๆของไขมันในเลือด(TC, LDL-C, HDL-C, TG) ในช่วงเวลาเดียวกันของการศึกษา ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มซึ่งได้รับยาคนละชนิด ไม่ว่าจะเป็นค่าเฉลี่ยของทั้งกลุ่ม (30 คน) หรือแยกกลุ่มย่อยตามขนาดยาที่ได้รับ

เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบผลการลดของระดับไขมันในเลือดจากการรับประทานยาทั้งสองชนิดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา 10 มก./วันตลอดการศึกษา พบว่าในกลุ่ม Zimva 10 มก./วัน ระดับ LDL-C ในเลือดตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8-48 ลดลงจากสัปดาห์ที่ -4 ตั้งแต่ร้อยละ -32 ถึง -42 ส่วนกลุ่ม Zocor 10 มก./วัน ระดับ LDL-C ในเลือดตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8-48 ลดลงจากสัปดาห์ที่ -4 ตั้งแต่ร้อยละ -34 ถึง -39 แสดงว่าประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ในเลือดของยาทั้งสองชนิดใกล้เคียงกันมาก ทั้งนี้มีหลายปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลง เช่น อาหาร เมตาบอลิซึมของแต่ละคน และปัจจัยทางพันธุกรรม ที่ทำให้ระดับการเปลี่ยนแปลงแตกต่างกันบ้างเล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา 10-20 มก./วัน พบว่าผู้ป่วยทั้งกลุ่ม Zimva และ Zocor มีระดับค่าเฉลี่ยเริ่มต้นของ LDL-C สูงกว่าในกลุ่มที่ได้ยา 10 มก./วันตลอดการศึกษา นี่อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ต้องรับประทานยาในขนาดที่สูงกว่า ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันทั้ง 4 ตัวก็คล้ายคลึงกันกับกลุ่ม 10 มก./วันตลอดการศึกษา ในกลุ่ม Zimva 20 มก./วัน ระดับ LDL-C ในเลือดตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8-48 ลดลงจากสัปดาห์ที่ -4 ตั้งแต่ร้อยละ -36 ถึง -45 ส่วนกลุ่ม Zocor 20 มก./วัน ระดับ LDL-C ในเลือดตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8-48 ลดลงจากสัปดาห์ที่ -4 ตั้งแต่ร้อยละ -24 ถึง -45

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา 10-30 มก./วัน พบว่าผู้ป่วยทั้งกลุ่ม Zimva และ Zocor นี้ มีระดับค่าเฉลี่ยเริ่มต้นของ LDL-C สูงกว่าในกลุ่ม 10 มก./วัน และกลุ่ม 10-20 มก./วัน ในกลุ่ม Zimva 30 มก./วัน ระดับ LDL-C ในเลือดตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8-48 ลดลงจากสัปดาห์ที่ -4 ตั้งแต่ร้อยละ -21 ถึง -38 ส่วนกลุ่ม Zocor 30 มก./วัน ระดับ LDL-C ในเลือดตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8-48 ลดลงจากสัปดาห์ที่ -4 ตั้งแต่ร้อยละ -29 ถึง -36

การเปลี่ยนแปลงต่อระดับของ HDL-C และ TG มีเล็กน้อยในทุกกลุ่มของยาทั้ง 2 ชนิด แต่อยู่ในเกณฑ์ปกติตลอดการศึกษา

จากการศึกษาครั้งนี้ในผู้ป่วยโคเลสเตอรอลในเลือดสูง type II 60 คน 34 ใน 60 คน (ร้อยละ 57) ต้องการยา simvastatin 10 มก./วัน เพื่อลดระดับ LDL-C ในเลือดให้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 130 มก./ดล. 17 ใน 60 คน (ร้อยละ 28) ต้องการยา simvastatin 20 มก./วัน และ 9 ใน 60 คน (ร้อยละ 15) ต้องการยา simvastatin 30 มก./วัน เพื่อลดระดับ LDL-C ในเลือดให้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 130 มก./ดล. ซึ่งเป็นระดับปกติ

สรุป ทั้ง Zimva และ Zocor มีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ในเลือดทัดเทียมกัน โดย Zimva ลดได้ตั้งแต่ร้อยละ 21-45 ส่วน Zocor ลดได้ตั้งแต่ร้อยละ 24-45 ของระดับก่อนรับประทานยา และไม่พบผลข้างเคียงใดๆทั้งสิ้นทั้งทางคลินิกและทางชีวเคมี จากการศึกษาความแตกต่างในระดับการลดไม่ได้ขึ้นกับชนิดยา แต่ขึ้นกับการตอบสนองของผู้ป่วยต่อยา ความเคร่งครัดต่อคำแนะนำของโภชนบำบัดที่ได้รับ ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่เมื่อได้รับยาแล้วจะรู้สึกว่ามียาเป็นตัวช่วยลดระดับโคเลสเตอรอลในเลือดไม่ต้องควบคุมอาหารจะตามใจตนเองในการรับประทานอาหารมากขึ้น ขณะที่ผู้ป่วยบางกลุ่มที่ระดับไขมันในเลือดไม่สูงมากจนต้องรับประทานยาแต่ได้รับโภชนบำบัดอย่างสม่ำเสมอก็สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดได้ดีเช่นกัน ดังนั้น ผลการศึกษานี้ชี้แนะว่ายาที่ผลิตขึ้นในประเทศไทยภายใต้มาตรฐานที่ดีอย่างเช่นขององค์การเภสัชกรรม ก็ให้ประสิทธิภาพที่ดีได้เช่นกัน ทำให้ประชาชนมีโอกาสได้รับการรักษาโดยทั่วถึง และประหยัดค่าใช้จ่ายอย่างมาก แต่อย่างไรก็ตามการรับประทานยาและการให้โภชนบำบัดควรทำควบคู่กันไปตลอดเพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นโดยไม่ต้องพึ่งยาในปริมาณสูงๆตลอดไป