

● ชื่อโครงการและผู้พิมพ์

ชื่อภาษาไทย: เปรียบเทียบประสิทธิภาพยาลดไขมันสแตตินที่มีประสิทธิภาพปานกลางและประสิทธิภาพสูงในการลดระดับไขมันแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โรงพยาบาลอุดรธานี

ชื่อภาษาอังกฤษ: Efficacy of moderate- versus high-intensity statins therapy for low-density lipoprotein Cholesterol (LDL-C) lowering in type 2 diabetic patients in Udonthani Hospital

ชื่อและสถานที่ปฏิบัติงานของผู้วิจัยหลัก

ชื่อ: แพทย์หญิง ญัฐกานต์ วัฒนกุล

ตำแหน่ง: นายแพทย์ชำนาญการ

สถานที่ปฏิบัติงานภาษาไทย: แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี

สถานที่ปฏิบัติงานภาษาอังกฤษ: Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Udonthani Hospital

● บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาการตอบสนองต่อยาลดไขมันสแตตินประสิทธิภาพปานกลางและประสิทธิภาพสูงในการลดระดับไขมันแอลดีแอลคอเลสเตอรอล (LDL-C) และศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาลดไขมันสแตติน ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โรงพยาบาลอุดรธานี

วิธีการศึกษา: เป็นการวิจัยตามแผนแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โรงพยาบาลอุดรธานี ที่เริ่มรักษาด้วยยาลดไขมันสแตตินประสิทธิภาพปานกลางและประสิทธิภาพสูงจำนวน 147 และ 153 รายตามลำดับระยะเวลา 4-52 สัปดาห์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2564 ข้อมูลที่ได้นำมาวิเคราะห์การตอบสนองและหาปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาลดไขมันสแตตินในการลดระดับ LDL-C

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่ได้ยาลดไขมันสแตตินประสิทธิภาพสูงมีอายุ โรคไตเรื้อรัง ความดันโลหิต และระดับไขมันในเลือดตั้งต้นมากกว่า แต่มีระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาลดไขมันสแตตินประสิทธิภาพปานกลางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วย 31.4% และ 12.2% ที่ได้ยาลดไขมันสแตตินประสิทธิภาพสูงและประสิทธิภาพปานกลางตามลำดับ มีระดับ LDL-C ลดลง $\geq 50\%$ แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.04$) ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองในการลดระดับ LDL-C ได้ดีคือ เพศชาย, อ้วนไม่มาก, มีโรคไตเรื้อรัง, มีโรคหลอดเลือดหัวใจ, และระดับไขมัน LDL-C ในเลือดตั้งต้นสูง

สรุปผลการศึกษา: ยาลดไขมันสแตตินประสิทธิภาพสูงสามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่าประสิทธิภาพปานกลาง ดังนั้นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความเสี่ยงสูงจึงควรได้รับยาลดไขมันสแตตินประสิทธิภาพสูงเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (ASCVD)

● เนื้อเรื่อง

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคเบาหวานเป็นสาเหตุสำคัญที่ก่อให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) อันได้แก่ โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายจากภาวะขาดเลือด (myocardial infarction, MI), โรคหลอดเลือดสมองตีบตัน (ischemic stroke) และโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ (peripheral artery disease) ซึ่งเป็นเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้รับทุพพลภาพและเสียชีวิต^(1, 2) ดังนั้นสมาคมโรคหัวใจและหลอดเลือดของยุโรป (European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society, ESC/EAS)⁽³⁾ และอเมริกา (American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA)⁽⁴⁾ จึงได้จัดผู้ป่วยเบาหวานอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในระดับปานกลางถึงระดับสูงที่สุด

นอกจากโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แล้ว ยังมีอีกหลายสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง หลักฐานในปัจจุบันพบว่าระดับไขมันแอลดีแอลคอเลสเตอรอล (LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol) มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งโดยตรง⁽⁵⁾ ปัจจุบันมียาที่ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติหลายกลุ่ม โดยยาลดไขมันกลุ่มสแตติน (statins) เป็นยาที่ถูกแนะนำให้ใช้เป็นลำดับแรกในการรักษาผู้ป่วยทั้งที่เป็นเบาหวานและไม่ได้เป็นเบาหวานที่มีระดับไขมัน LDL-C สูง^(3, 4, 6) เนื่องจากเป็นยาที่ปลอดภัย สามารถป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ทั้งในระดับปฐมภูมิ (primary prevention) และทุติยภูมิ (secondary prevention) ได้^(7, 8) จากการศึกษาของ CTT (Cholesterol Treatment

Trialists) พบว่าหากใช้ยา statins ที่มีประสิทธิภาพสูง (high-intensity statins) เพื่อลดระดับไขมัน LDL-C สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้มากกว่าการใช้ยา statins ที่มีประสิทธิภาพต่อยกกว่า (lower-intensity statins) ทุกๆ LDL-C ที่ลดลง 1 มิลลิโมลต่อลิตร (ประมาณ 38.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) สามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีได้ 23%, ลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีได้ 20%, ลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบตันได้ 17% และลดอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุได้ 20%⁽⁹⁾ ดังนั้นปัจจุบันจึงแนะนำให้ใช้ยา high-intensity statins ได้แก่ atorvastatin ขนาด 40-80 มิลลิกรัม และ rosuvastatin ขนาด 20-40 มิลลิกรัม เพื่อลดระดับไขมัน LDL-C ให้ได้อย่างน้อย 50% จากระดับตั้งต้นในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง หรือผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งแล้ว (established ASCVD) อีกทั้งแนะนำให้ใช้ยา statins ที่มีประสิทธิภาพระดับปานกลาง (moderate-intensity statins) ได้แก่ simvastatin ขนาด 20-40 มิลลิกรัม และ atorvastatin ขนาด 10-20 มิลลิกรัม เป็นต้น เพื่อลดระดับไขมัน LDL-C ให้ได้อย่างน้อย 30% จากระดับตั้งต้นในผู้ป่วยเบาหวานทั่วไปหรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลางต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง^(3, 4, 10)

โรงพยาบาลอุดรธานีมีผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยา statins เป็นจำนวนมาก อีกทั้งผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคร่วมหลายโรค เช่น ความดันโลหิตสูง โรคไตวายเรื้อรัง เป็นต้น ทำให้มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ดังนั้นตามคำแนะนำของ ACC/AHA 2018⁽⁴⁾ และ ESC/EAS 2019⁽³⁾ ผู้ป่วยเบาหวานในโรงพยาบาลอุดรธานีจำนวนมากจึงมีความจำเป็นต้องได้รับยา atorvastatin ขนาด 40-80 มิลลิกรัม ซึ่งเป็น high-intensity statins เพื่อลดระดับไขมัน LDL-C ให้ได้อย่างน้อย 50% จากระดับตั้งต้น ทำให้มีค่าใช้จ่ายในการรักษาเป็นจำนวนมาก เนื่องจากยา atorvastatin มีราคาสูง อีกทั้งผู้ป่วยอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา high-intensity statins มากขึ้นอีกด้วย แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในคนเอเชีย เช่น ญี่ปุ่น เกาหลี จีน พบว่าคนเอเชียตอบสนองต่อยา statins ได้ดีกว่าคนผิวขาว (Caucasians)^(11, 12) และระดับยา statins ในเลือดของคนเอเชียสูงเป็น 2 เท่าของคนตะวันตกเมื่อใช้ยา statins ในขนาดที่เท่ากัน⁽¹³⁾

จากการทบทวนวรรณกรรม ในคนไทยมีเพียงการศึกษาเดี่ยวของอาจารย์นันทกรและคณะ ที่ศึกษาเรื่องการตอบสนองต่อยา statins ในการลดระดับไขมัน LDL-C ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โรงพยาบาลศิริราชจำนวน 400 คน พบว่า จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา low-intensity statins มีระดับไขมัน LDL-C ลดลงอย่างน้อย 50% จากระดับตั้งต้นไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยา moderate-intensity statins กล่าวคือ ผู้ป่วยที่ได้รับยา low-intensity statins จำนวน 34.5% และ moderate-intensity statins จำนวน 41.1% สามารถลดระดับไขมัน LDL-C ได้อย่างน้อย 50% จากระดับตั้งต้น นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา low-intensity statins สามารถลดระดับไขมัน LDL-C ได้เฉลี่ย 31.4% ในขณะที่ยา moderate-intensity statins สามารถลดระดับไขมัน LDL-C ได้เฉลี่ย 36.1%⁽¹⁴⁾ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาเปรียบเทียบการตอบสนองต่อยา moderate-intensity statins และ high-intensity statins ในการลดระดับไขมัน LDL-C ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เลย

ในบริบทของโรงพยาบาลในจังหวัดอุดรธานี ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติได้รับการรักษาด้วยยา simvastatin ขนาด 20-40 มิลลิกรัม เนื่องจากยามีราคาถูก มีอยู่อย่างแพร่หลายในทุกโรงพยาบาล และเป็นยาที่สามารถใช้ได้ในทุกสิทธิการรักษา ซึ่งต่างจากยา atorvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัม ที่ยังมีราคาแพง และมีเฉพาะในโรงพยาบาลอุดรธานีและโรงพยาบาลชุมชนขนาดใหญ่ เท่านั้น

จากที่กล่าวมาข้างต้น จึงเป็นที่มาให้ผู้วิจัยทำการศึกษานี้ขึ้น เพื่อประเมินและหาปัจจัยต่อการตอบสนองต่อยา statins ในการลดระดับไขมัน LDL-C ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โรงพยาบาลอุดรธานี โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้ยา simvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ atorvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน หากพบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยา simvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัม (moderate-intensity statin) ได้ดีไม่ด้อยไปกว่ายา atorvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัม (high-intensity statin) จะมีผลให้แพทย์สามารถเลือกใช้ยา simvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัม แทนการใช้ยา atorvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัมในผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องลดระดับไขมัน LDL-C ให้ได้อย่างน้อย 50% จากระดับตั้งต้น เพื่อเป็นการลดค่าใช้จ่ายและผลข้างเคียงจากยา

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

วัตถุประสงค์หลัก

- เพื่อศึกษาดูการตอบสนองต่อยา simvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัม (moderate-intensity statin) และ atorvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัม (high-intensity statin) ในการลดระดับไขมัน LDL-C ได้อย่างน้อย 50% จากระดับตั้งต้น ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โรงพยาบาลอุดรธานี

วัตถุประสงค์รอง

- เพื่อศึกษาหาปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยา simvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัม (moderate-intensity statin) และ atorvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัม (high-intensity statin) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โรงพยาบาลอุดรธานี

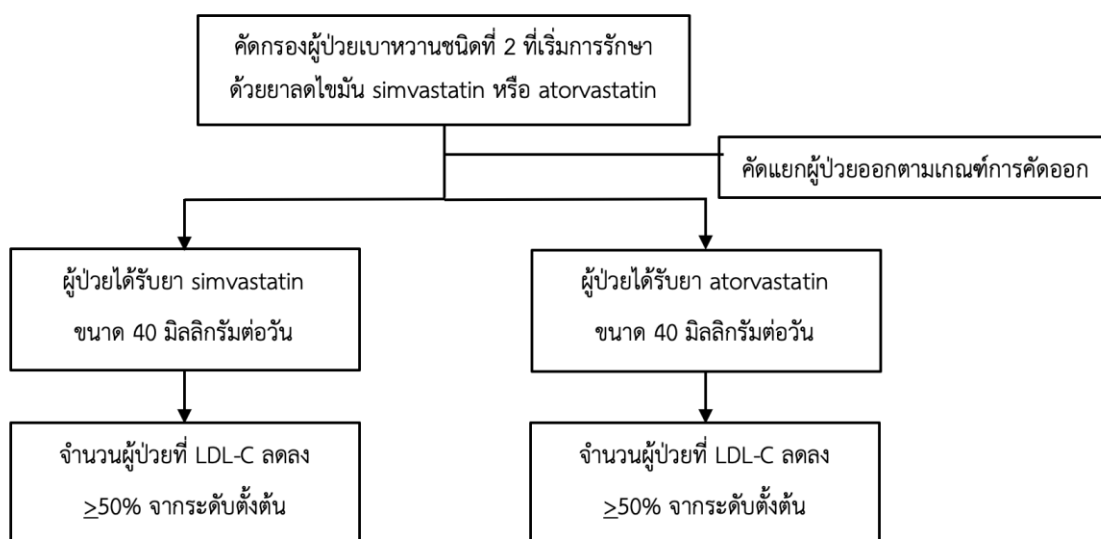
วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

เป็นการวิจัยตามแผนแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โรงพยาบาลอุดรธานี ที่ได้เริ่มรักษาด้วยยาลดไขมัน simvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ atorvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2564 เป็นระยะเวลา 4-52 สัปดาห์

ข้อมูลของผู้เข้าร่วมโครงการทุกรายได้จากการทบทวนเวชระเบียน โดยเก็บข้อมูลในด้านข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย, ระยะเวลาที่เป็นเบาหวาน, โรคร่วม, ยาที่ผู้ป่วยรับประทานอยู่, ระดับไขมันในเลือด และข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการ เป็นต้น

รูปภาพที่ 1 แบบแผนภูมิการวิจัย



นิยามคำศัพท์ที่ใช้ในการศึกษา

- % การลดลงของไขมัน LDL-C คำนวณได้จาก

$$\left(\frac{\text{ระดับไขมัน LDL-C ก่อนได้ยา statins} - \text{ระดับไขมัน LDL-C หลังได้ยา statins}}{\text{ระดับไขมัน LDL-C ก่อนได้ยา statins}} \right) \times 100$$

- High-intensity statin
คือยาลดไขมันกลุ่ม statin ที่สามารถลดระดับไขมัน LDL-C ได้อย่างน้อย 50% จากระดับตั้งต้น โดยในการศึกษานี้คือ atorvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน
- Moderate-intensity statin
คือยาลดไขมันกลุ่ม statin ที่สามารถลดระดับไขมัน LDL-C ได้ 30-49% จากระดับตั้งต้น โดยในการศึกษานี้คือ simvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน

ประชากรและขนาดตัวอย่างในการวิจัย (Study population and Sample size)

เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลอุดรธานี
2. ผู้ป่วยมีเชื้อชาติไทย และมีอายุ ≥ 18 ปี
3. ผู้ป่วยได้รับยาลดไขมัน simvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ atorvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2564 เป็นระยะเวลา 4-52 สัปดาห์
4. ผู้ป่วยได้รับการตรวจระดับไขมัน LDL-C ก่อนเริ่มยา statins และหลังเริ่มยาแล้ว 4-52 สัปดาห์

เกณฑ์การคัดออกจากการวิจัย (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยรับประทานยา statins ไม่สม่ำเสมอ หรือไม่รับประทานยาตามแพทย์สั่ง
2. ผู้ป่วยรับประทานยาลดไขมันกลุ่มที่ไม่ใช่ statins ร่วมด้วย
3. ผู้ป่วยได้รับยาอื่นที่มีผลทำให้ระดับยา statins ในเลือดมีการเปลี่ยนแปลง เช่น rifampicin เป็นต้น
4. ไม่สามารถติดตามเวชระเบียนของผู้ป่วยได้

ขนาดตัวอย่างในการวิจัย (Sample size)

ขนาดกลุ่มตัวอย่างแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละอย่างน้อย 132 ราย โดยกลุ่มที่ 1 คือผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมัน simvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน (moderate-intensity statin) และกลุ่มที่ 2 คือผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมัน atorvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน (high-intensity statin)

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

แสดงข้อมูลด้วยสถิติ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย มัชฐาน ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยโดยใช้สถิติ Independent t-test หรือ Mann-Whitney U test และกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha=0.05$ โดยโปรแกรมสำเร็จรูป

จริยธรรมในการวิจัย

วิจัยนี้ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลอุดรธานี เลขที่ UDH REC No.58/2564 เมื่อวันที่ 27 มิถุนายน 2564

ผลการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาในงานวิจัยนี้เป็นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โรงพยาบาลอุดรธานี ทั้งหมด 300 ราย ที่ได้เริ่มรักษาด้วยยาลดไขมัน statins ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2564 เป็นระยะเวลา 4-52 สัปดาห์

กลุ่มที่ 1 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน (moderate-intensity statin) จำนวน 147 ราย และกลุ่มที่ 2 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา atorvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน (high-intensity statin) จำนวน 153 ราย

ตารางที่ 1 แสดงถึงข้อมูลพื้นฐานและลักษณะประชากรของผู้ป่วยกลุ่มศึกษา กล่าวคือ ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 60 ปี, เป็นเบาหวานมานาน 5 ปี, ยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้, มีภาวะอ้วนระดับที่ 1, และมีโรคเบาหวานเกินปกติ ทั้งนี้ 90% ของผู้ป่วยยังไม่มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (ASCVD) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาลดไขมัน high-intensity statin มีอายุ โรคไตเรื้อรัง ความดันโลหิต และระดับไขมันในเลือดตั้งต้นมากกว่า แต่มีระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาลดไขมัน moderate-intensity statin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

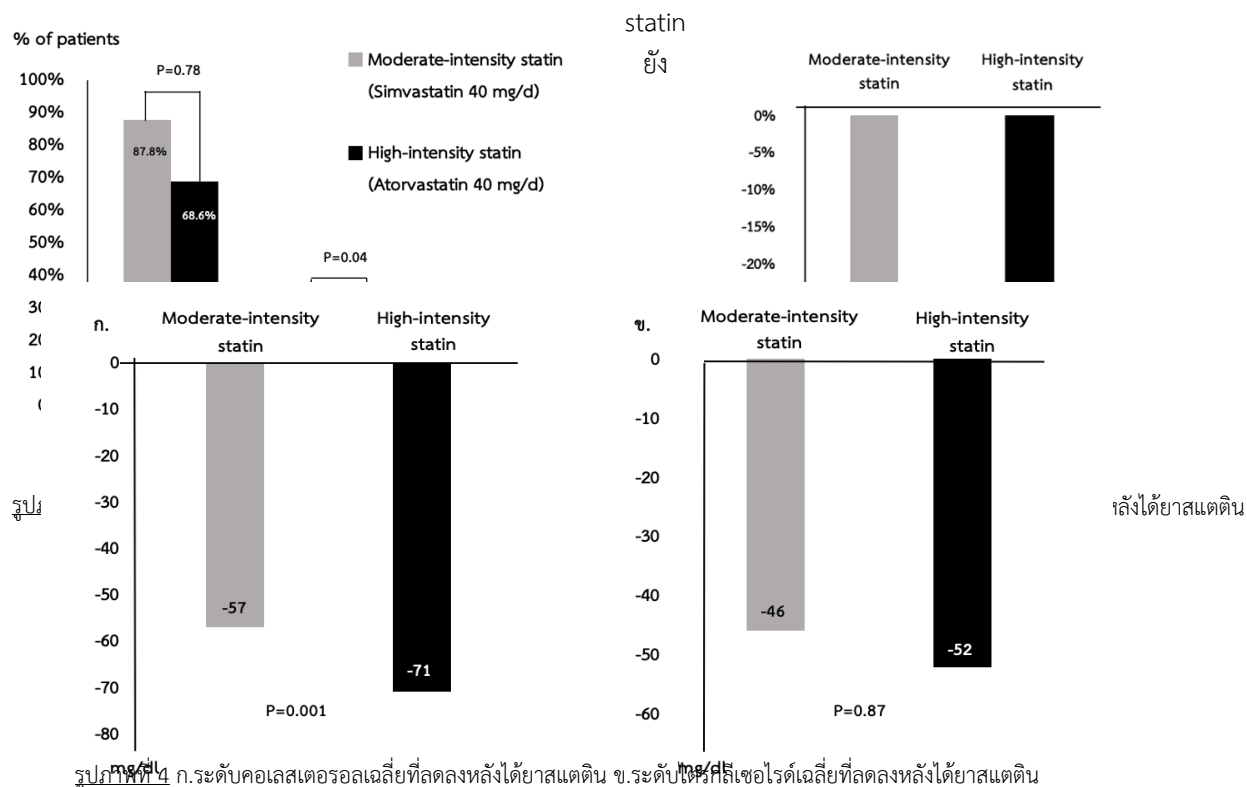
ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะประชากรของผู้ป่วยกลุ่มศึกษา

	ยาลดไขมันสแตติประสิทธิภาพปานกลาง (จำนวน 147 ราย)	ยาลดไขมันสแตติประสิทธิภาพสูง (จำนวน 153 ราย)	P-value
อายุ: ปี (mean \pm SD)	58.4 \pm 11.7	61.9 \pm 9.9	0.01
เพศหญิง: จำนวน (%)	96 (65.3%)	99 (64.7%)	0.91
ดัชนีมวลกาย (BMI): กก./ม. ² (mean \pm SD)	26.9 \pm 4.6	26.8 \pm 6.0	0.93
รอบเอว: ซม. (mean \pm SD)	91.7 \pm 10.6	93.1 \pm 12.6	0.62
ระยะเวลาเป็นเบาหวาน: ปี (median, IQR)	5.0 (7.0) (min=0, max 23.0)	5.0 (5.0) (min=0, max 17.0)	0.86
HbA1c: % (mean \pm SD)	10.2 \pm 2.6	9.3 \pm 2.5	0.001
ความดันช่วงบน (SBP): มิลลิเมตรปรอท (mean \pm SD)	129.2 \pm 17.0	134.4 \pm 18.3	0.01
ความดันช่วงล่าง (DBP): มิลลิเมตรปรอท (mean \pm SD)	70.6 \pm 11.5	74.7 \pm 15.8	0.01

โรคร่วม <ul style="list-style-type: none"> โรคความดันโลหิตสูง: จำนวน (%) โรคหลอดเลือดสมอง: จำนวน (%) โรคไตเรื้อรัง: จำนวน (%) โรคหลอดเลือดหัวใจ: จำนวน (%) โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ: จำนวน (%) 	124 (84.4%) 8 (5.4%) 20 (13.6%) 1 (0.7%) 0 (0%)	139 (90.8%) 15 (9.8%) 38 (24.8%) 3 (2.0%) 2 (1.3%)	0.09 0.16 0.03 0.86 0.17
ระดับไขมันในเลือดก่อนได้ยาแอสแตติน <ul style="list-style-type: none"> คอเลสเตอรอล: มก./ดล. (mean \pm SD) ไตรกลีเซอไรด์: มก./ดล. (median, IQR) (min=55, max 616) เอชดีแอลคอเลสเตอรอล: มก./ดล. (mean \pm SD) แอลดีแอลคอเลสเตอรอล: มก./ดล. (mean \pm SD) 	228.7 \pm 35.3 167 (127) 47.7 \pm 11.0 146.1 \pm 29.0	250.1 \pm 49.5 164 (117) 49.7 \pm 18.4 168.1 \pm 40.2	<0.001 0.45 0.48 <0.001

จำนวนผู้ป่วยที่ได้ยาลดไขมัน high-intensity statin มีระดับไขมัน LDL-C ลดลงอย่างน้อย 50% จากระดับตั้งต้น มากกว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้ยาลดไขมัน moderate-intensity statin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.04$) กล่าวคือ ผู้ป่วยที่ได้ยาลดไขมัน high-intensity statin จำนวน 31.4% และ moderate-intensity statin จำนวน 12.2% สามารถลดระดับไขมัน LDL-C ได้อย่างน้อย 50% จากระดับตั้งต้น ในขณะที่จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับไขมัน LDL-C ลดลงน้อยกว่า 50% จากระดับตั้งต้น ไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม ดังรูปภาพที่ 2 นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาลดไขมัน high-intensity statin สามารถลดระดับไขมัน LDL-C ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาลดไขมัน moderate-intensity statin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.01$) กล่าวคือ ผู้ป่วยที่ได้ยาลดไขมัน high-intensity statin และ moderate-intensity statin มีลดระดับไขมัน LDL-C ที่ลดลง 37.2% และ 31.6% จากระดับตั้งต้นตามลำดับ ดังรูปภาพที่ 3

นอกเหนือจากการลดระดับไขมัน LDL-C แล้ว ยาลดไขมันทั้ง moderate-intensity statin และ high-intensity



รูปภาพที่ 4 ก. ระดับคอเลสเตอรอลเฉลี่ยที่ลดลงหลังได้ยาแอสแตติน ข. ระดับไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ยที่ลดลงหลังได้ยาแอสแตติน

สามารถลดระดับไขมันคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ได้อีกด้วย โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาลดไขมัน high-intensity statin สามารถลดระดับคอเลสเตอรอลได้มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาลดไขมัน moderate-intensity statin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.001$) กล่าวคือ กลุ่มที่ได้ยาลดไขมัน high-intensity statin สามารถลดระดับคอเลสเตอรอลได้เฉลี่ย 71 มก./ดล. ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาลดไขมัน moderate-intensity statin ลดได้เฉลี่ย 57 มก./ดล. ส่วนการลดลงของระดับไตรกลีเซอไรด์ในทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ดังรูปภาพที่ 4

ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยา statins ในการลดระดับ LDL-C ได้ดีคือ เพศชาย, อ้วนไม่มาก, มีโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3, มีโรคหลอดเลือดหัวใจ, และระดับไขมัน LDL-C ในเลือดตั้งต้นสูง ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะประชากรแบ่งตามระดับการลดลงของ LDL-C จากระดับตั้งต้น

	กลุ่มที่ LDL-C ลดลง <50% จากระดับตั้งต้น (จำนวน 234 ราย)	กลุ่มที่ LDL-C ลดลง \geq 50% จากระดับตั้งต้น (จำนวน 66 ราย)	P-value
อายุ: ปี (mean \pm SD)	59.7 \pm 11.1	62.0 \pm 10.1	0.12
เพศหญิง: จำนวน (%)	159 (67.9%)	36 (54.5%)	0.04
ดัชนีมวลกาย (BMI): กก./ม. ² (mean \pm SD)	27.2 \pm 5.4	25.7 \pm 4.8	0.04
รอบเอว: ซม. (mean \pm SD)	93.1 \pm 11.8	89.9 \pm 11.0	0.04
ระยะเวลาเป็นเบาหวาน: ปี (median, IQR)	5.0 (7.0) (min=0, max 23.0)	5.5 (5.0) (min=0, max 17.0)	0.41
HbA1c: % (mean \pm SD)	9.9 \pm 2.6	9.3 \pm 2.5	0.08
ความดันช่วงบน (SBP): มิลลิเมตรปรอท (mean \pm SD)	132.2 \pm 18.1	130.8 \pm 17.1	0.67
ความดันช่วงล่าง (DBP): มิลลิเมตรปรอท (mean \pm SD)	73.3 \pm 13.8	70.7 \pm 14.7	0.49
โรคร่วม			
• โรคความดันโลหิตสูง: จำนวน (%)	202 (86.3%)	61 (92.4%)	0.18
• โรคหลอดเลือดสมอง: จำนวน (%)	18 (7.7%)	5 (7.6%)	0.97
• โรคไตเรื้อรัง: จำนวน (%)	39 (16.7%)	19 (28.8%)	0.03
• GFR 30-59 มล./นาที/1.73 ตร.ม.: จำนวน (%)	33 (84.6%)	18 (94.7%)	
• GFR <30 มล./นาที/1.73 ตร.ม.: จำนวน (%)	6 (15.4%)	1 (5.3%)	
• โรคหลอดเลือดหัวใจ: จำนวน (%)	1 (0.4%)	3 (4.5%)	0.01
• โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ: จำนวน (%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)	0.34
HbA1C ที่ลดลงจากระดับตั้งต้น: % (median, IQR)	0.9 (2.3) (min=-7.3, max 12.6)	1.3 (2.4) (min=-5.7, max 9.1)	0.88
ระดับไขมันในเลือดก่อนได้ยาสแตติน			
• คอเลสเตอรอล: มก./ดล. (mean \pm SD)	237.6 \pm 43.7	246.8 \pm 46.3	0.16
• ไตรกลีเซอไรด์: มก./ดล. (median, IQR)	174.5 (135) (min=55, max 616)	151 (70) (min=48, max 678)	0.15
• เอชดีแอลคอเลสเตอรอล: มก./ดล. (mean \pm SD)	49.0 \pm 16.1	47.6 \pm 11.5	0.62
• แอลดีแอลคอเลสเตอรอล: มก./ดล. (mean \pm SD)	154.5 \pm 36.0	167.2 \pm 38.2	0.01

สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

จากการศึกษาพบว่ายาลดไขมัน high-intensity statin มีประสิทธิภาพในการลดระดับไขมัน LDL-C สูงกว่ายาลดไขมัน moderate-intensity statin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 กล่าวคือ มีผู้ป่วยจำนวน 31.4% ในกลุ่มที่ได้ยา high-intensity statin สามารถลดระดับไขมัน LDL-C ได้อย่างน้อย 50% จากระดับตั้งต้น ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยา moderate-intensity statin มีผู้ป่วยจำนวน 12.2% เท่านั้นที่สามารถลดระดับไขมัน LDL-C ได้อย่างน้อย 50% จากระดับตั้งต้นได้ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้ยาลดไขมัน high-intensity statin สามารถลดระดับไขมัน LDL-C ได้มากกว่า moderate-intensity statin กล่าวคือ ยา high-intensity statin และ moderate-intensity statin สามารถลดระดับไขมัน LDL-C ได้ 37.2% และ 31.6% จากระดับตั้งต้น ตามลำดับ

ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยา statins ในการลดระดับไขมัน LDL-C ได้ดี คือ เพศชาย, อ้วนไม่มาก, มีโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3, มีโรคหลอดเลือดหัวใจ, และระดับไขมัน LDL-C ในเลือดตั้งต้นสูง

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกของประเทศไทยที่เปรียบเทียบการตอบสนองต่อยาลดไขมัน moderate-intensity statins และ high-intensity statins ในการลดระดับไขมัน LDL-C ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ผลการศึกษาได้ยืนยันว่ายาลดไขมัน high-intensity statins มีประสิทธิภาพในการลดระดับไขมัน LDL-C เหนือกว่ายาลดไขมัน moderate-intensity statins แต่อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวนหนึ่งที่สามารถลดระดับ LDL-C ได้อย่างน้อย 50% จากระดับตั้งต้นหลังได้รับยาลดไขมัน moderate-intensity statins

เมื่อเปรียบเทียบผลการศึกษานี้กับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ที่เคยศึกษาการตอบสนองต่อยาลดไขมัน low-intensity statins และ moderate-intensity statins ในการลดระดับไขมัน LDL-C ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ของคนไทย พบว่าในการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยเพียง 12.2% ของผู้ป่วยที่ได้ยาลดไขมัน moderate-intensity statins สามารถลดระดับไขมัน LDL-C ได้อย่างน้อย 50% จากระดับตั้งต้น ในขณะที่ผลการศึกษาก่อนหน้านี้มีจำนวนมากถึง 41.1%⁽¹⁴⁾ สาเหตุที่ทำให้จำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้สามารถลดระดับไขมัน LDL-C ได้น้อยกว่า อาจเกิดจากกลุ่มผู้ป่วยตัวอย่างของการศึกษานี้ใช้ยาลดไขมัน statins มาไม่นาน ทำการตรวจวัดระดับไขมัน LDL-C หลังจากเริ่มยาลดไขมัน statins 1-12 เดือน ในขณะที่การศึกษาก่อนหน้านี้ตรวจวัดระดับไขมัน LDL-C หลังเริ่มยาลดไขมัน statins นานประมาณ 63 เดือน⁽¹⁴⁾ และเหตุผลอีกประการหนึ่งอาจเกิดจากกลุ่มผู้ป่วยตัวอย่างของการศึกษานี้มีอายุน้อยกว่าโดยอายุเฉลี่ย 60 ปี ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยตัวอย่างของการศึกษาก่อนหน้านี้มีอายุเฉลี่ย 64 ปี⁽¹⁴⁾ ซึ่งผู้ป่วยอายุมากกว่าจะมีระดับยา statin ในเลือดสูงกว่า จึงทำให้ลดระดับไขมัน LDL-C ได้มากกว่า

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ ได้แก่ เป็นการศึกษาวิจัยตามแผนแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) จึงอาจมีข้อมูลบางส่วนที่ไม่ได้นำมาวิเคราะห์ร่วมด้วย เช่น ความสม่ำเสมอในการรับประทานยา, ผลข้างเคียงของยา เป็นต้น และผลการศึกษาไม่สามารถนำไปใช้กับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (ASCVD) แล้ว เนื่องจาก 90% ของผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างยังไม่มีการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (ASCVD)

โดยสรุป ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (ASCVD) จึงควรได้รับยาลดไขมัน high-intensity statin ในการลดระดับไขมัน LDL-C เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (ASCVD) แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 บางรายที่อายุมาก, มีภาวะอ้วนไม่มาก, หรือมีโรคไตเรื้อรัง อาจพิจารณาเริ่มให้ยาลดไขมัน moderate-intensity statin เป็นตัวแรกในการลดระดับไขมัน LDL-C เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีการตอบสนองต่อยาลดไขมัน statins ได้ดี อีกทั้งเป็นการลดค่าใช้จ่ายและผลข้างเคียงจากยา โดยหากติดตามระดับไขมันหลังได้ยาแล้วยังไม่ได้ตามเป้าที่กำหนดไว้ จึงค่อยเปลี่ยนเป็นยาลดไขมัน high-intensity statin

บรรณานุกรม

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229-34.
2. Emerging Risk Factors C, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215-22.
3. Authors/Task Force M, Guidelines ESCCfP, Societies ESCNC. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140-205.
4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139(25):e1082-e143.
5. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-72.
6. แนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติ เพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด พ.๒๕๕๙ .ศ.2016.
7. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-78.
8. Cholesterol Treatment Trialists C, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371(9607):117-25.
9. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81.
10. American Diabetes A. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S111-S34.
11. Liao JK. Safety and efficacy of statins in Asians. *Am J Cardiol.* 2007;99(3):410-4.
12. Wu CC, Sy R, Tanphaichitr V, Hin AT, Suyono S, Lee YT. Comparing the efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in Asians with elevated low-density lipoprotein-cholesterol--a multinational, multicenter, double-blind study. *J Formos Med Assoc.* 2002;101(7):478-87.
13. Lee E, Ryan S, Birmingham B, Zalikowski J, March R, Ambrose H, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(4):330-41.
14. Thongtang N, Sitthananun C, Sriussadaporn S, Nitiyanant W. Efficacy of low- and moderate-intensity statins for achieving low-density lipoprotein cholesterol targets in Thai type 2 diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord.* 2017;16:6.