

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

ความปลอดภัยและประสิทธิผลของ atorvastatin และ rosuvastatin  
เมื่อใช้อย่างเดียว และเมื่อใช้ร่วมกับ fibrates ในผู้ป่วยที่ใช้ยา  
สูตรที่มี protease inhibitors

Safety and effectiveness of atorvastatin and rosuvastatin monotherapy and  
with fibrate combination among patients receiving protease inhibitors

สมคิด อังคศรีทองกุล ภ.บ.

Somkid Ungkasrithongkul B.Sc. in Pharmacology

สถาบันบำราศนราดูร กรมควบคุมโรค

Bamrasnaradura Infectious Disease Institute,

Department of Disease Control

## บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา atorvastatin และ rosuvastatin เมื่อใช้อย่างเดียว และเมื่อใช้ร่วมกับ fibrates (gemfibrozil และ fenofibrate) ในการลดระดับ low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) และการบรรลุเป้าหมายในการรักษาตามแนวทางของ National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) ในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา boosted protease inhibitors (boosted PIs) หรือ PIs ที่มารับการรักษาที่สถาบันบำราศนราดูร โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่มารับการรักษาระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2553 ถึง 30 มิถุนายน 2555 ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ในวันที่เริ่มใช้ statins (atorvastatin หรือ rosuvastatin) มีผลของ LDL-C อย่างน้อย 2 ครั้ง คือภายใน 3 เดือน ก่อนเริ่มใช้ยา statins ร่วมกับยา boosted PIs หรือ PIs และหลังจากใช้ยาร่วมกันอย่างน้อย 3 เดือน ช่วงระยะเวลา 3 เดือน ก่อนเริ่มยา boosted PIs หรือ PIs ไม่ได้ใช้ยา statins และเก็บรวบรวมข้อมูลก่อนและหลังการใช้ยา boosted PIs ร่วมกับ statins อย่างน้อย 1 ปี ผลการศึกษารายงานเป็นอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และประสิทธิผลของ atorvastatin และ rosuvastatin รายงานเป็นค่าเฉลี่ยร้อยละของ LDL-C ที่ลดลง และร้อยละของการบรรลุเป้าหมายตาม NCEP ATP III ผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์มี 116 ราย อายุเฉลี่ย 45 ปี เป็นชาย 82 ราย และหญิง 34 ราย กลุ่มที่ใช้ atorvastatin 53 ราย ใช้ gemfibrozil และ fenofibrate อย่างละ 14 ราย กลุ่มที่ใช้ rosuvastatin 63 ราย ใช้ gemfibrozil 14 ราย และ fenofibrate 15 ราย ผู้ป่วย 116 ราย เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (AEs) 4 ราย (ร้อยละ 3.5) ได้แก่ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ 2 ราย หายุดยาดำ 2 ราย อีก 2 รายมีค่า creatine phosphokinase (CPK) >2 เท่า ของ upper limit of normal value (ULN) แต่ไม่ได้หยุดยา ในจำนวนนี้ 3 ราย ใช้ lopinavir/ritonavir และ 1 ราย ใช้ lopinavir/atazanavir/ritonavir ทุกรายใช้ rosuvastatin 10 mg. โดย 3 ราย ใช้ร่วมกับ gemfibrozil และ 1 ราย ใช้ร่วมกับ fenofibrate ประสิทธิภาพของการใช้ยา 3 เดือน ถึง 1 ปี ผู้ป่วยทั้งหมด 116 ราย พบว่า rosuvastatin ลด LDL-C ได้มากกว่า atorvastatin (ร้อยละ 33.0 และ ร้อยละ 24.1,  $p=0.015$ ) และได้ผลบรรลุเป้าหมายมากกว่า atorvastatin ( $OR = 2.23$ ,  $p = 0.036$ ) การใช้ rosuvastatin หรือ atorvastatin ร่วมกับ gemfibrozil หรือ fenofibrate ไม่ได้ทำให้ผลของการลดระดับ LDL-C ของ rosuvastatin หรือ atorvastatin ต่างจากการใช้ rosuvastatin หรือ atorvastatin อย่างเดียว ( $p = 0.619$  และ  $0.395$  ตามลำดับ) เช่นเดียวกับการบรรลุ LDL-C goal ( $p = 0.314$  และ  $0.185$  ตามลำดับ) กลุ่มที่ไม่ได้ใช้ gemfibrozil หรือ fenofibrate ยา rosuvastatin

ลดระดับ LDL-C ได้มากกว่า atorvastatin (ร้อยละ 34.9 และร้อยละ 22.9,  $p = 0.025$ ) และบรรลุเป้าหมายมากกว่า ( $OR = 4.27$ ,  $p = 0.008$ ) กลุ่มที่ใช้ gemfibrozil หรือ fenofibrate ด้วย พบว่า rosuvastatin และ atorvastatin ลด LDL-C ได้ไม่ต่างกัน ( $p = 0.778$  และ  $0.235$  ตามลำดับ) และบรรลุเป้าหมายไม่ต่างกัน ( $OR = 2.75$ ,  $p = 0.225$  และ  $OR = 0.64$ ,  $p = 0.550$  ตามลำดับ) โดยสรุปถ้าจำเป็นต้องใช้ atorvastatin หรือ rosuvastatin ร่วมกับ gemfibrozil หรือ fenofibrate น่าจะเลือกใช้ atorvastatin เพราะจะปลอดภัยกว่า และการใช้ gemfibrozil หรือ fenofibrate ร่วมกับ atorvastatin หรือ rosuvastatin ไม่มีผลต่อประสิทธิผลในการลด LDL-C ของทั้ง atorvastatin และ rosuvastatin

## Abstract

This study aimed to determine the safety and the effectiveness of atorvastatin and rosuvastatin using alone compared with atorvastatin and rosuvastatin using with fibrate (gemfibrozil or fenofibrate) in reducing low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and achieving LDL-C goal according to NCEP ATPIII guideline among HIV-infected patients who were receiving boosted-PIs or PIs. A retrospective cohort study was conducted by using medical records among patients who came for follow up during January 1, 2010 through June 30, 2012 at Bamrasnaradura Infectious Disease Institute. The participants must age  $\geq 18$  years at statin-starting date, had LDL-C records at least 2 times: within 3 months before the first statin was used with boosted PIs (or PI) and after being used concomitantly for at least 3 months and had never used any statin 3 months before boosted-PIs starting. Lipid profiles and related data at least for 1 year before and after statins/boosted PIs using were determined and collected. Outcomes were the rates of adverse events (AEs) and the effectiveness of atorvastatin and rosuvastatin: mean % LDL-C reduction and LDL-C goal achievement according to NCEP ATP III. Of 116 patients, 82 were men and 34 were women: mean of age was 45 years; 53 used atorvastatin: 14 with gemfibrozil and 14 with fenofibrate; 63 used rosuvastatin: 14 with gemfibrozil and 15 with fenofibrate. AEs were found 4 (3.5%), 2 with myalgia and discontinued statins and another 2 with CPK-increasing  $\geq 2$  times of ULN but they could continue both statins and fibrates. Of 4 AEs cases, 3 used LPV/r regimen and 1 used LPV/ATV/r, all used rosuvastatin 10 mg daily with fibrates: 3 with gemfibrozil and 1 with fenofibrate. Of total, rosuvastatin was more effective than atorvastatin, both mean % LDL-C reduction (33.0% vs 24.1%,  $p = 0.015$ ) and LDL-C goal achievement (68.3% vs 49.1%;  $OR = 2.23$ ,  $p = 0.036$ ). This study revealed that statin-monotherapy comparing with statin-fibrate combination didn't affect the effectiveness of both rosuvastatin and atorvastatin in reducing LDL-C levels ( $p = 0.395$  and  $0.619$ , respectively) and in achieving the goal of LDL-C ( $p = 0.314$  and  $0.185$  respectively). Of 59 cases who used statins alone, rosuvastatin was more effective than atorvastatin in reducing LDL-C (34.9% vs 22.9%,  $p = 0.025$ ) and achieving LDL-C goal ( $OR = 4.27$ ,  $p = 0.008$ ). Of 57 cases who used statins with gemfibrozil or fenofibrate, the mean % LDL-C reduction in rosuvastatin group and atorvastatin group did not significantly differ ( $p = 0.778$  and  $0.235$ , respectively), as well as achieving the goal did not significantly differ too ( $OR = 2.75$ ,  $p = 0.225$  and  $OR = 0.64$ ,  $p = 0.550$ , respectively). In summary, if it's necessary to use atorvastatin or rosuvastatin with gemfibrozil or fenofibrate, atorvastatin is preferable to rosuvastatin for more safety and no difference in effectiveness.

**ประเด็นสำคัญ**

ยาด้านไวรัสชนิดยับยั้งเอนไซม์โปรติเอส, สเตติน, อทอร์วาสแตติน, โรซุวาสแตติน, ไฟเบรต, เจมไฟโบรซิล, ฟิโนไฟเบรต, อาการไม่พึงประสงค์, ผลการลดแอลดีแอลโคเลสเตอรอล, การบรรลุเป้าหมายของระดับไขมันแอลดีแอลโคเลสเตอรอล

**Key words**

protease inhibitors (boosted PIs), statin, atorvastatin, rosuvastatin, fibrate, gemfibrozil, fenofibrate, Adverse events, LDL-C reduction, LDL-C goal achievement

**บทนำ**

สถานการณ์ผู้ป่วยเอชไอวีและผู้ติดเชื้อเอชไอวี (HIV) ที่มีอาการในประเทศไทย เมื่อวันที่ 15 พฤศจิกายน 2554 สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค รายงานว่ามีจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 376,690 ราย เป็นชาย 256,571 ราย เป็นหญิง 120,119 ราย เสียชีวิตแล้ว 98,721 ราย<sup>(1)</sup> แนวโน้มของผู้ป่วยเอชไอวีและผู้ติดเชื้อเสียชีวิตด้วยโรคเอดส์ลดลงกว่าในอดีตที่ผ่านมา เนื่องจากการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีด้วยยาด้านไวรัส (ARVs) หลายตัว หรือ Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ทำให้มีผู้ป่วยเอชไอวีและผู้เสียชีวิตจากโรคเอดส์ลดลงกว่าอดีต<sup>(2)</sup> แต่อัตราตายของผู้ป่วยเอชไอวียังสูงกว่าคนปกติและอัตราการตายที่ไม่เกี่ยวกับการติดเชื้อ HIV เพิ่มขึ้น มีหลายการศึกษาพบว่า โรคเกี่ยวกับหลอดเลือดและหัวใจ (cardiovascular disease, CVD) เป็นสาเหตุที่สำคัญของความเจ็บป่วยและการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV<sup>(3-5)</sup> เช่นเดียวกับประชากรที่ไม่ได้ติดเชื้อ HIV ความพยายามที่จะป้องกัน CVD ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ควรมุ่งเน้นไปที่การลดปัจจัยหรือความเสี่ยง เช่น

การสูบบุหรี่ ภาวะความดันโลหิตสูง (hypertension, HT) ภาวะไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia, DLP) และภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูง (Diabetes mellitus, DM)<sup>(2)</sup>

ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันว่ายาด้านไวรัสเอชไอวีหลายตัวมีผลทำให้เกิด dyslipidemia ยาในกลุ่ม PIs (protease inhibitors) เช่น lopinavir (LPV), saquinavir (SQV), atazanavir (ATV), indinavir (IDV) และ darunavir (DRV) ต้องใช้ร่วมกับ ritonavir (RTV) เพื่อเพิ่มระดับยาในเลือด (RTV-boosted PI, PI/r) โอกาสที่จะเกิด dyslipidemia ย่อมมีมากขึ้น ส่วนยาในกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) เช่น efavirenz และ nevirapine เป็นยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรก ร่วมกับยาในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) อีก 2 ตัว ทำให้เกิด dyslipidemia ได้เช่นเดียวกัน<sup>(6-9)</sup>

National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) Final Report ได้แบ่งระดับของ total cholesterol, LDL cholesterol และ triglyceride ตาม Table 1<sup>(10)</sup>

Table 1 ATP III classification of total cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride

| Total cholesterol (mg./dL.) | LDL cholesterol (mg./dL.)           | triglyceride (mg./dL.)   |
|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
|                             | optimal: <100                       | normal: <150             |
| desirable: <200             | near optimal/above optimal: 100–129 |                          |
| borderline high: 200–239    | borderline high: 130–159            | borderline high: 150–199 |
| high: ≥240                  | high: 160–189                       | high: 200–499            |
|                             | very high: ≥190                     | very high: ≥500          |

Infectious Diseases Society of America/ AIDS Clinical Trial Group (IDSA/ACTG) ใช้แนวทางการรักษาผู้ที่มีไขมันในเลือดสูงเช่นเดียวกับ NCEP ATP III Final Report<sup>(8-10)</sup> คือถ้าผู้ป่วยมี non-HDL-C หรือ LDL-C สูง และระดับ TG อยู่ระหว่าง 200-500 mg./dl. แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม HMG Co A reductase inhibitor หรือ statin เป้าหมายในการลด LDL-C ขึ้นกับปัจจัยที่ทำให้เกิดความเสี่ยงที่จะเป็น CVD หรือ 10-year risk โดยกำหนดว่าถ้า risk <10.0% เป้าหมายคือ LDL-C <160 mg./dL, risk 10.0-20.0% เป้าหมาย LDL-C <130 mg./dL. และ risk >20.0% เป้าหมาย LDL <100 mg./dL.<sup>(8-10)</sup> เมื่อลด LDL-C ได้สำเร็จตามเป้าหมาย ถ้าควบคุมอาหารและเน้นการออกกำลังกายแล้ว ระดับ TG ยังสูงมาก จึงจะพิจารณาให้ยาในกลุ่ม fibrates ได้แก่ gemfibrozil หรือ fenofibrate ถ้าระดับ TG เริ่มสูง (150-199 mg./dL.) การรักษาจะเป็นการควบคุมเรื่องอาหารการกิน หลีกเลี่ยงอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง การออกกำลังกายสม่ำเสมอ การดื่มน้ำและจำกัดเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ แต่ถ้าระดับ TG >500 mg./dL. เป้าหมายของการรักษา คือ ป้องกันการเกิด acute pancreatitis และป้องกัน CHD ซึ่งต้องใช้ยาในกลุ่ม fibrate ร่วมกับการควบคุมอาหาร<sup>(10)</sup>

จากการศึกษาของ Fichtenbaum C และคณะ<sup>(11)</sup> ทำให้หลายปีที่ผ่านมา Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents<sup>(12)</sup> ได้อธิบายถึงตัวยา simvastatin ว่าถูกเปลี่ยนแปลง (metabolized) โดย CYP3A4 การใช้ simvastatin ร่วมกับยาที่มีผลยับยั้ง CYP3A4 จะทำให้ simvastatin ถูกขจัด (eliminated) ลดลง โดยเฉพาะถ้าใช้ simvastatin ขนาดสูง ความเสี่ยงที่จะเกิด myopathy และ rhabdomyolysis ก็จะมากขึ้น

คณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา หรือ U.S. FDA ได้ออกคำแนะนำให้ระมัดระวังการเกิด drug-drug interactions ในการใช้ยา PIs รักษาผู้ป่วยติดเชื้อ HIV เมื่อใช้ร่วมกับ statins อาจจะทำให้เกิดอันตรายต่อกล้ามเนื้อ ที่รุนแรงที่สุดคือทำให้เกิด

rhabdomyolysis ซึ่งสามารถทำให้ไตวายและทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ U.S. FDA ได้กำหนดให้เอกสารกำกับยา PIs และ statins ต้องระบุข้อจำกัดของขนาดยา statins เมื่อใช้ร่วมกับ PIs ที่ใช้รักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV เช่น atorvastatin ถ้าใช้ร่วมกับ LPV/r ต้องใช้ด้วยความระมัดระวังและใช้ atorvastatin ในขนาดน้อยที่สุดเท่าที่จำเป็น ถ้าใช้ร่วมกับ DRV/r, SQV/r หรือ fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir แนะนำให้ใช้ atorvastatin ไม่เกินวันละ 20 mg. ส่วน rosuvastatin ถ้าใช้ร่วมกับ ATV หรือ ATV/r, LPV/r แนะนำให้ใช้ rosuvastatin ไม่เกินวันละ 10 mg. และไม่แนะนำให้ใช้ simvastatin ร่วมกับยา PIs ทุกตัว<sup>(13)</sup> ต่อมา 28 กุมภาพันธ์ 2555 U.S. FDA ได้เปลี่ยนคำเตือนและข้อแนะนำในเอกสารกำกับยา statins เรื่องการติดตามเฝ้าระวัง จากเดิมให้เจาะเลือดดูการทำงานของตับเป็นระยะ เปลี่ยนเป็นให้เจาะเลือดตรวจดูการทำงานของตับก่อนเริ่มรักษาด้วยยา statins และกรณีที่เกิดอาการทางคลินิกที่บ่งบอกถึงพยาธิสภาพของตับ<sup>(14)</sup> ยาในกลุ่ม PIs ต้องใช้ร่วมกับ ritonavir (RTV-boosted PIs, PI/r) เพื่อเพิ่มระดับยา PIs ในเลือด ที่ใช้ในผู้ป่วย HIV ในสถาบันบำราศนราดูร ได้แก่ LPV/r, DRV/r, ATV/r, SQV/r, IDV/r มีผู้ป่วยบางรายที่ยังไม่เคยใช้ยา PIs อาจจะรับประทาน ATV 400 mg. วันละครั้ง โดยไม่ต้องใช้ร่วมกับ RTV ผู้ป่วยบางรายที่เชื่อถือตัวยากลุ่ม NRTI และ NNRTI ทุกตัว แพทย์อาจจะให้ยา boosted PIs 2 ตัว เช่น LPV/SQV/r, LPV/IDV/r และ LPV/ATV/r เป็นต้น

ยาในกลุ่ม statins ที่ใช้ในสถาบันบำราศนราดูร มี 3 รายการ คือ simvastatin, atorvastatin และ rosuvastatin การใช้ยา statins ในผู้ป่วย dyslipidemia ที่ไม่ติดเชื้อ HIV หรือไม่ได้ใช้ร่วมยาในกลุ่ม PIs ยา statins ทุกตัวมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงได้เช่นเดียวกัน แต่อัตราการเกิดและความรุนแรงของอาการอาจแตกต่างกันบ้าง ขึ้นกับชนิดของยา ขนาดที่ใช้ และยาที่ใช้ร่วมกัน เช่น ถ้าใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม fibrate (gemfibrozil, fenofibrate) โอกาสเกิด side effects จะมากขึ้น<sup>(8-9)</sup> แต่เนื่องจาก

simvastatin มีข้อจำกัด ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา boosted PIs หรือ PIs ทำให้แพทย์จำเป็นต้องเลือกใช้ atorvastatin หรือ rosuvastatin ส่วนยาในกลุ่ม fibrates สามารถใช้ได้ทั้ง gemfibrozil และ fenofibrate การศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือผลข้างเคียง และประสิทธิภาพของยา statins เมื่อใช้ตัวเดียว และเมื่อใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม fibrates ในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา boosted PIs หรือ PIs ที่ได้จากการรักษาจริงผลลัพธ์ที่ได้อาจจะช่วยแพทย์ในการเลือกใช้ยา statins และ/หรือ fibrate ว่าควร会选择ตัวใดและควรจะเริ่มใช้เมื่อใด

### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. เพื่อศึกษาอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยา atorvastatin และ rosuvastatin เมื่อใช้ตัวเดียว และเมื่อใช้ร่วมกับ fibrates (gemfibrozil และ fenofibrate) ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่กำลังใช้ boosted PIs หรือ PIs
2. เพื่อศึกษาและเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ atorvastatin และ rosuvastatin เมื่อใช้ตัวเดียว และเมื่อใช้ร่วมกับ fibrates (gemfibrozil และ fenofibrate) ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่กำลังใช้ boosted PIs หรือ PIs

### วัสดุและวิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study ประชากรที่ศึกษาเป็นผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่มารับการรักษาที่สถาบันบำราศนราดูร ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2553 ถึง 30 มิถุนายน 2555 ที่ขณะนั้นมีการใช้ยา statins ได้แก่ atorvastatin หรือ rosuvastatin ในการรักษา dyslipidemia ร่วมกับการใช้ยา boosted PIs หรือ PIs บางรายอาจใช้ยา fibrates ได้แก่ gemfibrozil หรือ fenofibrate ในการลดระดับ triglyceride ด้วยคัดเลือกได้จากรายงานการใช้ยาในโปรแกรมจ่ายยาทางคอมพิวเตอร์ (HOMC) ของห้องยา

เกณฑ์การคัดเลือกประชากรเข้าร่วมการศึกษา<sup>(1)</sup> อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ณ วันที่เริ่มใช้ยา statin<sup>(2)</sup> มีผลการตรวจวัดระดับ LDL-C ในเลือดด้วยวิธี homo-

geneous enzymatic colorimetric assay อย่างน้อย 2 ครั้ง คือภายใน 3 เดือน ก่อนเริ่มใช้ยา statin ร่วมกับยา boosted PIs หรือ PI และหลังจากใช้ยาร่วมกันอย่างน้อย 3 เดือน และช่วงระยะเวลา 3 เดือน ก่อนเริ่มยา PI ผู้ป่วยไม่ได้ใช้ยา statins

### การเก็บรวบรวมข้อมูล

เก็บข้อมูลที่เกี่ยวข้องที่มีการบันทึก และข้อมูลที่เป็นผลทางห้องปฏิบัติการในเวชระเบียนของผู้ป่วย ก่อนและหลังจากมีการใช้ atorvastatin หรือ rosuvastatin ร่วมกับยา boosted PIs หรือ PI เป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี ข้อมูลที่รวบรวม ได้แก่ เพศ และอายุผู้ป่วย ณ วันที่เริ่มใช้ยาร่วมกัน ชนิดและขนาดของยาด้านไวรัสเอดส์ยากกลุ่ม statins (atorvastatin และ rosuvastatin) และรายการยาอื่นๆ ที่ใช้ร่วม ได้แก่ fibrates (gemfibrozil และ fenofibrate) ซึ่งเดิมอาจใช้ยา fibrate ก่อนเริ่มยา statin บางรายเริ่ม fibrate พร้อมยา statin บางรายใช้ยา statin ไปได้ระยะหนึ่งจึงเริ่มยา fibrate ทั้งนี้จะใช้นวันที่เริ่มยา statin เป็นหลัก ผู้ป่วยบางรายอาจใช้ยาลดน้ำตาลในเลือด และยารักษาความผิดปกติของหัวใจและ หลอดเลือดด้วย ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการในระยะเวลา 3 เดือน ก่อนใช้ยา statins ร่วมกับ boosted PIs หรือ PIs และหลังจากใช้ยาร่วมกันเป็นระยะเวลา 1 ปี ได้แก่ LDL-C, Total-C (TC), HDL-C, TG, glucose (Fasting blood sugar, FBS), absolute CD4 cell counts (CD4 cell count), Alanine aminotransferase (ALT) และ Creatine phosphokinase (CPK) อาการผิดปกติที่คาดว่าจะเป็ผลข้างเคียงของยาและผลการวินิจฉัยของแพทย์

### ข้อมูลที่เป็นตัวแปรและการรายงานผล

1. ข้อมูลพื้นฐานจะรายงานเป็นสัดส่วน ร้อยละ และค่าเฉลี่ย ตามประเภทของข้อมูล

2. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่แพทย์ลงความเห็นว่า เป็นผลข้างเคียงจากการใช้ยา atorvastatin หรือ rosuvastatin ข้อมูลเหล่านี้จะรายงานเป็นสัดส่วนและร้อยละ ซึ่งมี 2 กรณี คือ

2.1 อาการทางคลินิก เป็นอาการรุนแรง

จนอาจต้องหยุดยา โดยที่ยังไม่ได้มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ อาการปวดท้อง อาการคลื่นไส้ อาเจียน อาการเมื่อยล้า อ่อนเพลียอย่างมาก และปัสสาวะสีน้ำตาล

2.2 ผลทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งส่วนใหญ่ มักจะทำต่อเมื่อมีอาการทางคลินิกนำมาก่อน ได้แก่

- Creatine phosphokinase (CPK)

> 2 เท่าของค่า ULN หรือ upper limit of normal value<sup>(15)</sup> (สถาบันบำราศนราดูรกำหนดค่าปกติเป็น 38-174 IU/L) บ่งชี้ว่ามีโอกาสจะเกิด rhabdomyolysis ได้ คือเกิดการสลายตัวของกล้ามเนื้อ ซึ่งมักมีอาการปวดกล้ามเนื้ออย่างรุนแรงร่วมด้วย และอาจมีปัสสาวะสีเข้มเป็นสีน้ำตาล (dark urine)

- Alanine aminotransferase (ALT)

≥ 3 เท่า ของ ULN<sup>(16)</sup> (สถาบันบำราศนราดูรกำหนดค่าปกติที่ ALT < 41 IU/L) บ่งบอกถึงความผิดปกติของตับ ผู้ป่วยอาจจะมาด้วยอาการตัวเหลือง ตาเหลือง ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย หรืออาจจะไม่มีอาการเลย

3. ร้อยละของระดับ LDL-C ที่ลดลง เมื่อใช้ยา statin เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน (3 เดือน ถึง 1 ปี) รายงานเป็นค่าเฉลี่ยและเปรียบเทียบโดยใช้การวิเคราะห์ Student's t-test และ ANOVA

4. การบรรลุเป้าหมายของการรักษาเมื่อใช้ยา statin เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน (3 เดือน ถึง 1 ปี) ตามแนวทางของ NCEP ATP III<sup>(10)</sup> ในที่นี้ขออนุมานให้ผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยารักษาความดันโลหิตสูงและเบาหวาน เป็นผู้มี 10-year risk < 10% การรักษابرลุเป้าหมายเมื่อ LDL-C < 160 mg./dL. ผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นความดันโลหิตสูงแต่ไม่เป็นเบาหวานหรือ CVD ให้มี

10-year risk = 10.0-20.0% การรักษาบรรลุเป้าหมายเมื่อ LDL-C < 130 mg./dL. และผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานและ/หรือ CVD ให้มี 10-year risk > 20.0% และการรักษابرลุเป้าหมายเมื่อ LDL-C < 100 mg./dL. ผลสำเร็จของการรักษาจะรายงานเป็นสัดส่วน และร้อยละ และเปรียบเทียบโดยใช้การวิเคราะห์ Chi-square และ Odds Ratio (OR)

5. ตัวแปรที่นำมาวิเคราะห์เพราะอาจมีผลต่ออาการไม่พึงประสงค์และประสิทธิผลของยา statins ได้แก่ ชนิดของยา statins และ fibrates ที่ใช้

ผลการวิเคราะห์ทั้งหมด เมื่อมีการเปรียบเทียบให้ความแตกต่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อ p-value เท่ากับหรือน้อยกว่า 0.05

การศึกษานี้ ได้ผ่านการพิจารณาและอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัยของสถาบันบำราศนราดูร และได้รับอนุญาตจากผู้อำนวยการสถาบันบำราศนราดูรในการรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยแล้ว

## ผลการศึกษา

ประชากรที่เข้าเกณฑ์การศึกษามีทั้งหมด 116 ราย อายุเฉลี่ย 45 ปี เป็นชาย 82 ราย (70.7%) ใช้ atorvastatin 42 ราย และ rosuvastatin 40 ราย เป็นหญิง 34 ราย ใช้ atorvastatin 11 ราย และ rosuvastatin 23 ราย ตอนเริ่มใช้ยา statin ร่วมกับ boosted PIs หรือ PI ค่าเฉลี่ยระดับ LDL-C ของผู้ที่ใช้ยา rosuvastatin และ atorvastatin ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.249) เช่นเดียวกับค่าเฉลี่ยของ TC, HDL-C, TG, Glucose และ ALT ในผู้ป่วย 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกัน (p > 0.05) ดังตารางที่ 2

Table 2 Baseline demographics of HIV-infected patients who received boosted PIs or PI concomitantly with statins

| characteristics                          | total | atorvastatin (N = 53) |        | rosuvastatin (N = 63) |             | p-value |
|------------------------------------------|-------|-----------------------|--------|-----------------------|-------------|---------|
|                                          |       | N                     | N (%)  | N (%)                 | Mean (S.D.) |         |
| Age (year)                               | 116   | 53                    | (45.7) | 45.2                  | (8.5)       | 0.839   |
| LDL-C (mg./dL.)                          | 116   | 53                    | (45.7) | 197.8                 | (41.3)      | 0.249   |
| - Male: LDL-C                            | 82    | 42                    | (51.2) | 191.3                 | (38.4)      | 0.106   |
| - Female: LDL-C                          | 34    | 11                    | (32.4) | 222.4                 | (44.6)      | 0.337   |
| TC (mg./dL.)                             | 95    | 40                    | (42.1) | 290.8                 | (46.4)      | 0.528   |
| HDL-C (mg./dL.)                          | 105   | 47                    | (44.8) | 46.6                  | (15.8)      | 0.204   |
| TG (mg./dL.)                             | 115   | 53                    | (46.1) | 343.8                 | (218.2)     | 0.880   |
| FBS (mg./dL.)                            | 87    | 38                    | (43.7) | 110.2                 | (39.0)      | 0.209   |
| ALT (U/L)                                | 78    | 31                    | (39.7) | 25.8                  | (14.9)      | 0.606   |
| CD <sub>4</sub> (cells/cm <sup>3</sup> ) | 99    | 46                    | (46.5) | 434.6                 | (261.9)     | 0.372   |

ผู้ป่วย 57 รายใช้ยา statins ร่วมกับ fibrates บางรายใช้ยาลดน้ำตาลในเลือดและ/หรือยาที่ใช้รักษา เพื่อรักษา mixed dyslipidemia ในขณะที่ผู้ป่วย อากาเกี่ยวกับหลอดเลือดและหัวใจด้วย (ตารางที่ 3)

Table 3 Number of patients who used concomitant drugs to treat CVD and diabetes (DM)

| concomitant drugs            | atorvastatin | rosuvastatin | total      |
|------------------------------|--------------|--------------|------------|
|                              | N = 53       | N = 63       | N = 116    |
| Gemfibrozil                  | 14 (26.4%)   | 14 (22.2%)   | 28 (24.1%) |
| Fenofibrate                  | 14 (26.4%)   | 15 (23.8%)   | 29 (25.0%) |
| Anti-diabetics (DM drugs)    | 6 (11.3%)    | 6 (9.5%)     | 12 (10.3%) |
| Antihypertensives (HT drugs) | 3 (5.7%)     | 5 (7.9%)     | 8 (6.9%)   |
| Both DM & HT drugs           | 2 (3.8%)     | 3 (4.8%)     | 5 (4.3%)   |

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้ยา ARVs สูตรที่มี LPV/r (61 ราย, 52.6%) รองลงมาคือ ATV/r ตามตารางที่ 4

Table 4 Baseline means of LDL-C (mg./dL.) in 116 patients grouped by PIs

| PIs         | total (N = 116) |              | atorvastatin |              | rosuvastatin |               | p-value |
|-------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------|
|             | N (%)           | Mean (S.D.)  | N            | Mean (S.D.)  | N            | Mean (S.D.)   |         |
| All PIs     | 116 (100)       | 203.7 (50.5) | 53           | 197.8 (41.3) | 63           | 208.7 (57.0)  | 0.249   |
| LPV/r       | 61 (52.6)       | 202.3 (48.5) | 32           | 197.2 (40.6) | 29           | 207.9 (56.1)  | 0.396   |
| DRV/r       | 6 (5.2)         | 221.8 (49.4) | 1            | 259.0        | 5            | 214.4 (51.4)  | 0.472   |
| ATV/r       | 20 (17.2)       | 200.5 (37.3) | 7            | 211.3 (39.8) | 13           | 194.7 (36.2)  | 0.357   |
| ATV 400 mg. | 2 (1.7)         | 194.0 (4.2)  | 1            | 191.0        | 1            | 197.0         | NA      |
| SQV/r       | 4 (3.4)         | 159.3 (32.6) | 2            | 155.0 (35.4) | 2            | 163.5 (43.1)  | 0.849   |
| IDV/r       | 7 (6.0)         | 212.1 (5.9)  | 5            | 201.2 (38.0) | 2            | 239.5 (101.1) | 0.455   |
| LPV/ATV/r   | 4 (3.4)         | 196.0 (61.7) | -            | -            | 4            | 196.0 (61.7)  | NA      |
| LPV/SQV/r   | 8 (6.9)         | 223.5 (89.5) | 2            | 158.5 (37.5) | 6            | 245.2 (93.1)  | 0.265   |
| LPV/IDV/r   | 4 (3.4)         | 216.0 (57.9) | 3            | 202.7 (62.9) | 1            | 256.0         | 0.539   |

ผู้ที่อยู่ในการศึกษาส่วนใหญ่ใช้ยา atorvastatin และ rosuvastatin ขนาด 10 mg. ระดับ LDL-C ตอนเริ่มใช้ยา rosuvastatin ขนาด 10 mg. สูงกว่า atorvastatin แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.076$ ) ผู้ป่วยบางรายใช้ยากลุ่ม fibrates ได้แก่ gemfibrozil หรือ fenofibrate ร่วมกับ ค่าเฉลี่ยของ LDL-C ตอนเริ่มใช้ยา atorvastatin และ rosuvastatin เมื่อใช้ร่วมกับ gemfibrozil ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.115$ ) แต่ในกลุ่มที่ใช้ร่วมกับ fenofibrate ผู้ที่ใช้ยา rosuvastatin มีค่าเฉลี่ยของ LDL-C ตอนเริ่มใช้ยาสูงกว่าผู้ที่ใช้ atorvastatin ( $p = 0.027$ ) ตามตารางที่ 5

Table 5 Baseline means of LDL-C (mg./dL.) stratified by statin-dose and concomitant fibrates

| characteristics       | atorvastatin |              |             | rosuvastatin |              |               | p-value |
|-----------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|---------------|---------|
|                       | N            | Mean (S.D.)  | 95% CI      | N            | Mean (S.D.)  | 95% CI        |         |
| dose of statins:      |              |              |             |              |              |               |         |
| 5 (N = 18)            | 5            | 159.2 (22.6) | 131.1-187.3 | 13           | 191.1 (32.8) | 171.3 - 210.9 | 0.065   |
| 10 (N = 83)           | 37           | 194.2 (37.7) | 181.6-206.7 | 46           | 214.5 (59.7) | 196.8 - 232.2 | 0.076   |
| 20 (N = 14)           | 10           | 222.4 (41.6) | 192.7-252.1 | 4            | 198.5 (85.2) | 63.0-334.0    | 0.483   |
| 30 (N = 1)            | 1            | 276.0        | -           | -            | -            | -             | NA      |
| concomitant fibrates: |              |              |             |              |              |               |         |
| no fibrate            | 25           | 204.9 (38.7) | 188.9-220.9 | 34           | 206.5 (41.3) | 192.1-220.9   | 0.879   |
| gemfibrozil           | 14           | 216.4 (45.9) | 189.9-242.8 | 14           | 193.5 (25.5) | 178.8-208.2   | 0.115   |
| fenofibrate           | 14           | 166.4 (20.7) | 154.5-178.4 | 15           | 227.7 (95.5) | 174.8-280.5   | 0.027   |

อาการไม่พึงประสงค์ ผู้ป่วย 116 ราย มี 4 ราย (3.4%) ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือผลข้างเคียงจากยา statins ต้องหยุดยา 2 ราย (ตารางที่ 6)

Table 6 Number of patients who developed adverse events (AEs)

| adverse events   | atorvastatin (N = 53) |              | rosuvastatin (N = 63) |              |
|------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|
|                  | developed AEs         | discontinued | developed AEs         | discontinued |
| Myalgia          | -                     | -            | 2 (3.2%)              | 2 (3.2%)     |
| CPK $\geq$ 2 ULN | -                     | -            | 2 (3.2%)              | -            |
| ALT $\geq$ 3 ULN | -                     | -            | -                     | -            |
| Total            | -                     | -            | 4 (6.4%)              | 2 (3.2%)     |

ผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้ง 4 ราย ใช้ rosuvastatin ในขนาด 10 mg. ร่วมกับยากลุ่ม fibrates รายที่ 1 รับประทานยา LPV/ATV/r ก่อนใช้ rosuvastatin ผู้ป่วยได้ใช้ยา gemfibrozil 600 mg. วันละ 2 ครั้ง มาประมาณ 1 ปี และใช้ยาลดความดันโลหิต อีก 3 ตัว ผู้ป่วยใช้ยา rosuvastatin ได้ประมาณ 3 เดือน แพทย์ให้หยุดยา ทั้ง 2 ตัว คือ rosuvastatin และ gemfibrozil เนื่องจากเกิดอาการปวดเมื่อยมาก

รายที่ 2 รับประทานยา zidovudine/lamivudine

และ LPV/r เริ่มใช้ rosuvastatin และ fenofibrate micronized form 160 mg. พร้อมกัน แพทย์สั่งเจาะดู CPK ก่อนให้ยา rosuvastatin และหลังจากใช้ยาได้ประมาณ 8 เดือน พบว่า CPK ขึ้นจาก 99.7 เป็น 175 IU/L ผู้ป่วยอาจจะปวดเมื่อยมาก แพทย์จึงสั่งหยุดยา rosuvastatin และให้ gemfibrozil แทน fenofibrate

รายที่ 3 รับประทานยา zidovudine/lamivudine และ LPV/r ใช้ยา rosuvastatin ร่วมกับ gemfibrozil โดยให้ยา gemfibrozil มาก่อนเกือบ 10 เดือน ยาอื่นมี

co-trimoxazole วันละ 1 เม็ด และ fluconazole 200 mg. สัปดาห์ละ 2 เม็ด ตอนเริ่มใช้ยา rosuvastatin ไม่ได้เจาะเลือดดูค่า CPK ใช้ยาไปได้ 3 เดือน เจาะเลือดดูค่า CPK ได้ 593 IU/L ซึ่งมากกว่า 2 เท่าของ ULN (ค่าปกติ 38-174 IU/L) แพทย์ไม่ได้สั่งให้หยุดยา ต่อมาอีก 2 เดือน เจาะเลือดดูอีกครั้ง CPK ลดเหลือ 112 IU/L ถัดมาอีก 6 เดือน ค่า CPK ขึ้นไปถึง 424 IU/L แต่แพทย์ยังให้ผู้ป่วยใช้ยาลดไขมันสองตัวนี้ต่อไป

รายที่ 4 ใช้ยา zidovudine/lamivudine และ LPV/r ผู้ป่วยใช้ยา rosuvastatin ได้ประมาณ 7 เดือน แพทย์ได้ให้ gemfibrozil 300 mg. ร่วมด้วยวันละครึ่ง ต่อมา 3 เดือน เจาะเลือดได้ค่า CPK เท่ากับ 382.19 IU/L จึงให้หยุดยา gemfibrozil ต่อมา 3 เดือน แพทย์เริ่มให้ gemfibrozil ใหม่ ใช้ได้ 3 เดือน จึงเปลี่ยนเป็น fenofibrate ต่อมา 1 เดือนค่า CPK เหลือ 136 IU/L แพทย์จึงให้ใช้ยาลดไขมันทั้งคู่ต่อไป

### ประสิทธิภาพของยา

เมื่อพิจารณาผลของ statins ในการลดระดับ LDL-C โดยการเปรียบเทียบร้อยละของ LDL-C ที่ลดลง การศึกษานี้พบว่า ผลของการลดระดับ LDL-C ของ rosuvastatin เปรียบเทียบระหว่างไม่ใช้ fibrates และเมื่อใช้ร่วมกับ gemfibrozil หรือ fenofibrate ไม่ต่างกัน ( $p = 0.619$ ) เช่นเดียวกับผลของ atorvastatin ( $p = 0.395$ ) ถ้าเปรียบเทียบระหว่าง rosuvastatin และ atorvastatin พบว่า โดยรวม rosuvastatin สามารถลด LDL-C ได้มากกว่า atorvastatin ( $p = 0.015$ ) เช่นเดียวกับกลุ่มที่ไม่ใช้ fibrates พบว่า rosuvastatin ลด LDL-C ได้มากกว่า atorvastatin ( $p = 0.025$ ) แต่ถ้าใช้ร่วมกับ gemfibrozil หรือ fenofibrate พบว่า rosuvastatin และ atorvastatin ลด LDL-C ได้ไม่ต่างกัน ( $p = 0.778$  และ  $0.235$  ตามลำดับ) ดังตารางที่ 7

Table 7 Comparisons of mean percent LDL-C reduction grouped by concomitant fibrates

| fibrates    | rosuvastatin    |             |           | atorvastatin    |             |           | p-value |
|-------------|-----------------|-------------|-----------|-----------------|-------------|-----------|---------|
|             | N               | Mean (S.D.) | 95% CI    | N               | Mean (S.D.) | 95% CI    |         |
| total       | 63              | 33.0 (17.4) | 28.7-37.5 | 53              | 24.1 (21.7) | 18.1-30.0 | 0.015   |
| no fibrate  | 34              | 34.9 (17.1) | 28.9-40.9 | 25              | 22.9 (23.0) | 13.4-32.4 | 0.025   |
| gemfibrozil | 14              | 32.2 (13.8) | 24.3-40.2 | 14              | 30.5 (17.5) | 20.4-40.7 | 0.778   |
| fenofibrate | 15              | 29.7 (21.4) | 17.8-41.5 | 14              | 19.7 (22.8) | 6.5-32.9  | 0.235   |
|             | P-value = 0.619 |             |           | P-value = 0.395 |             |           |         |

ถ้าพิจารณาการลดระดับ LDL-C ได้บรรลุเป้าหมายตาม NCEP ATP III ผลโดยรวมพบว่า rosuvastatin ลด LDL-C ได้บรรลุเป้าหมายมากกว่า atorvastatin ( $OR = 2.23$ ,  $p = 0.036$ ) กรณีผู้ป่วยไม่ได้ใช้ยา fibrates เปรียบเทียบกับใช้ยา fibrates (gemfibrozil หรือ fenofibrate) ยา rosuvastatin ลด LDL-C ได้บรรลุเป้าหมายไม่ต่างกัน ( $p = 0.314$ ) เช่นเดียวกับ atorvastatin ( $p = 0.185$ ) กรณีผู้ป่วยไม่ได้ใช้ยา fibrate ยา rosuvastatin จะลด LDL-C

ได้บรรลุเป้าหมายมากกว่า atorvastatin ค่อนข้างชัดเจน ( $70.6\%$  vs  $36.0\%$ ;  $OR = 4.27$ ,  $95\%$  CI:  $1.42-12.82$ ,  $p = 0.008$ ) ถ้าใช้ gemfibrozil ร่วมด้วย rosuvastatin จะลด LDL-C ได้บรรลุเป้าหมายมากกว่า atorvastatin แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $OR = 2.75$ ,  $p = 0.225$ ) แต่ถ้าใช้ fenofibrate ร่วมด้วยยา rosuvastatin และ atorvastatin จะให้ผลไม่ต่างกัน ( $OR = 0.64$ ,  $95\%$  CI:  $0.14-2.82$ ;  $p = 0.550$ ) ดังตารางที่ 8

Table 8 Comparisons of LDL-C goal achievement (N, %) grouped by concomitant fibrates

| fibrates    | rosuvastatin |              | atorvastatin |              | Odds ratio<br>(95% CI) | p-value |
|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------------------------|---------|
|             | N            | Achieved (%) | N            | Achieved (%) |                        |         |
| total       | 63           | 43 (68.3)    | 53           | 26 (49.1)    | 2.23 (1.05-4.76)       | 0.036   |
| no fibrate  | 34           | 24 (70.6)    | 25           | 9 (36.0)     | 4.27 (1.42-12.82)      | 0.008   |
| gemfibrozil | 14           | 11 (78.6)    | 14           | 8 (57.1)     | 2.75 (0.52-4.44)       | 0.225   |
| fenofibrate | 15           | 8 (53.3)     | 14           | 9 (64.3)     | 0.64 (0.14-2.82)       | 0.550   |
|             | p = 0.314    |              | p = 0.185    |              |                        |         |

### วิจารณ์

การศึกษานี้เป็นการศึกษาโดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วย อาจมีการบันทึกข้อมูลที่เป็นอาการทางคลินิกไม่ครบถ้วน ส่วนผลทางห้องปฏิบัติการ แพทย์แต่ละคนอาจจะติดตามผลการรักษา ในช่วงระยะเวลาต่างกัน และผู้ป่วยบางรายอาจมีข้อจำกัด เรื่องค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ตลอดจนความร่วมมือและความสะดวกของผู้ป่วยที่ต้องมาตามนัดแตกต่างกัน ข้อมูลที่ได้จึงอาจไม่ครบถ้วน การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ผลข้างเคียง และประสิทธิผลของยา statins เป็นหลัก ไม่ได้เน้นการวิเคราะห์ถึงผลของการใช้ยาในกลุ่ม fibrates โดยตรง จึงไม่มีข้อมูลของระดับ triglyceride ตอนเริ่มใช้ยาในกลุ่ม fibrates

การใช้ยาด้านไวรัสกลุ่ม PIs ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้ LPV/r (61 ราย, ร้อยละ 52.6) มากกว่า boosted-PI ตัวอื่น เพราะ LPV/r ผลิตได้โดยองค์การเภสัชกรรม ทำให้มีราคาลดลงกว่าเดิมมาก<sup>(17)</sup> มีอยู่ในแผนการรักษาโครงการ NAP (National AIDS Program) ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพ และโครงการยาด้านไวรัสเอดส์ของสำนักงานประกันสังคม ส่วน ATV/r มีอัตราการใช้รองลงมา แม้จะเป็นทางเลือกกรณีผู้ป่วยที่กำลังใช้ LPV/r แล้วมีระดับ LDL-C และ/หรือ TG สูงมาก และใช้ยาลดไขมันแล้วยังไม่ได้ผล<sup>(18)</sup> แต่ยังมีราคาสูง<sup>(17)</sup> ทำให้การใช้อยู่ในวงจำกัด ผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา PIs ส่วนใหญ่จะมีระดับ LDL-C, TC และ TG

อยู่ในระดับสูง มากกว่าผู้ป่วยที่ยังไม่ได้ใช้ยาด้านไวรัสเอดส์ การเลือกใช้ยา statins แพทย์ส่วนใหญ่จะยึดแนวทางของ NCEP ATP III และ DHHS guideline เป็นหลัก<sup>(10,12,18)</sup> คือ พยายามใช้ atorvastatin ในขนาดน้อยที่สุด และ rosuvastatin ใช้ไม่เกิน 10 mg. ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจึงใช้ขนาด 10 mg. ผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษานี้ 116 ราย มี 4 รายที่ใช้ rosuvastatin วันละ 20 mg. และ 1 ราย ใช้ atorvastatin วันละ 30 mg. เป็นเพราะไม่สามารถลด LDL-C ได้ตามเป้าหมายและผู้ป่วยทนยาได้ ผู้ป่วยที่มีระดับ triglyceride สูง แพทย์จะพิจารณาให้ยาในกลุ่ม fibrate ตามแนวทางของ NCEP ATP III เช่นเดียวกัน ยกเว้นบางรายที่แพทย์เห็นว่าทนต่อยา statin ได้ดี หรือมีโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจร่วมด้วย และผู้ป่วยควบคุมอาหารไม่ได้ แพทย์อาจจะให้ยา fibrates ก่อนที่จะควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย ซึ่งแพทย์อาจจะต้องเฝ้าระวังผลข้างเคียงจากยามากขึ้น

การศึกษานี้พบว่าการใช้ atorvastatin หรือ rosuvastatin ในขนาดจำกัด ซึ่งส่วนใหญ่ใช้ขนาด 10 mg. ผู้ป่วยมักจะทนยาได้ หรือไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Sudershan Singh และคณะ<sup>(15)</sup> ซึ่งมีประชากรถึง 700 คน คัดเฉพาะผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา fibrates และผู้ป่วยติดเชื้อ HIV มีทั้งที่ใช้และไม่ได้ใช้ยาด้านไวรัสพบว่า เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ที่ใช้ atorvastatin และ rosuvastatin เท่ากับร้อยละ 7.3 และร้อยละ 5.3 ตามลำดับ ซึ่งอาจจะต่างจากการศึกษานี้ ที่ผู้ป่วยใช้ยา statins ร่วมกับยา boosted PI และไม่ได้ใช้ยา fibrate สามารถทนยาได้ดี สอดคล้องกับ

การศึกษาของ Calza L และคณะ<sup>(19)</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ prospective open-label study ในผู้ป่วย 85 รายที่กำลังใช้ยา boosted PI และผู้ป่วยไม่ได้ใช้ยาในกลุ่ม fibrate พบว่า ผู้ป่วยทนายา rosuvastatin และ atorvastatin ได้ดีเช่นกัน แต่การศึกษานี้พบอาการไม่พึงประสงค์เมื่อใช้ยาในกลุ่ม fibrate (gemfibrozil หรือ fenofibrate) ร่วมด้วย โดยพบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มีการบันทึกหรือมีข้อมูลที่เป็นผลทางห้องปฏิบัติการ 4 ราย ทุกรายใช้ rosuvastatin ขนาด 10 mg. ร่วมกับยาในกลุ่ม fibrate ถ้าคิดเฉพาะผู้ที่ใช้ rosuvastatin ทั้งหมด 63 ราย จะเป็นร้อยละ 6.3 แต่ถ้าพิจารณาจากผู้ที่ใช้ rosuvastatin ร่วมกับยา fibrates ทั้ง 2 ตัว จำนวน 29 ราย เกิดอาการไม่พึงประสงค์ 4 ราย อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จะสูงถึงร้อยละ 13.8 ส่วนอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับการทำงานของตับ หลังจากติดตามการใช้ยา statin ของผู้ป่วยเป็นเวลา 1 ปี ไม่พบความผิดปกติของค่า ALT ซึ่งสอดคล้องตามที่ U.S. FDA ได้เปลี่ยนคำเตือนและข้อแนะนำในเอกสารกำกับยากกลุ่ม statins เรื่องการติดตามเฝ้าระวัง จากเดิมให้เจาะเลือดดูการทำงานของตับเป็นระยะ เปลี่ยนเป็นให้เจาะเลือดตรวจดูการทำงานของตับก่อนเริ่มรักษาด้วยยา statins และกรณีที่เกิดอาการทางคลินิกที่บ่งบอกถึงพยาธิสภาพของตับ<sup>(14)</sup>

ประสิทธิภาพของยา statins ถ้าเปรียบเทียบจากประชากรทั้งหมด 116 ราย (ทั้งใช้ fibrates และไม่ใช่ fibrates) ยา rosuvastatin สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่า atorvastatin (ร้อยละ 33.0 vs ร้อยละ 24.1,  $p = 0.015$ ) และบรรลุเป้าหมายตาม NCEP ATP III ได้มากกว่าด้วย (68.3% vs 49.1%; OR = 2.23, 95% CI: 1.05-4.76,  $p = 0.036$ ) กรณีไม่ได้ใช้ fibrates ร่วมด้วย rosuvastatin สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่า atorvastatin (34.9% vs 22.9%,  $p = 0.025$ ) และบรรลุเป้าหมายมากกว่าเช่นเดียวกัน (70.6% vs 36.0%; OR = 4.27, 95% CI: 1.42-12.82,  $p = 0.008$ ) สอดคล้องกับการศึกษาของ Calza L และคณะ<sup>(19)</sup> ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา PIs ที่ไม่ได้ใช้ยา fibrate พบว่า

rosuvastatin ลดระดับ LDL-C ได้มากกว่า atorvastatin (26.3% vs 20.3%,  $p = 0.02$ ) ทั้งนี้อาจเป็นเพราะการศึกษานี้ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดใช้ยา atorvastatin ในขนาดเท่ากับ rosuvastatin คือ 10 mg. ซึ่งถ้าเปรียบเทียบขนาดเท่ากันแล้ว rosuvastatin จะมีความแรงในการลดระดับ LDL-C ได้มากกว่า atorvastatin<sup>(20)</sup>

การศึกษานี้พบว่า การใช้ rosuvastatin หรือ atorvastatin ร่วมกับ gemfibrozil หรือ fenofibrate ไม่ได้ทำให้ผลของการลดระดับ LDL-C ของ rosuvastatin หรือ atorvastatin ต่างจากการใช้ rosuvastatin หรือ atorvastatin อย่างเดียว ( $p = 0.619$  และ  $0.395$  ตามลำดับ) เช่นเดียวกับการบรรลุ LDL-C goal ( $p = 0.314$  และ  $0.185$  ตามลำดับ) กรณีใช้ gemfibrozil หรือ fenofibrate ร่วมด้วย การศึกษานี้พบว่า ผลการลดระดับ LDL-C ของ rosuvastatin เปรียบเทียบกับ atorvastatin ไม่แตกต่างกัน ( $p = 0.778$  และ  $0.235$  ตามลำดับ) เช่นเดียวกับการบรรลุเป้าหมายตาม NCEP ATP III (OR = 2.75,  $p = 0.225$  vs OR = 0.64,  $p = 0.550$ ) อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีจำนวนประชากรในกลุ่มที่ใช้ยา statins ร่วมกับ fibrates ค่อนข้างน้อย ผลที่ได้จากการวิเคราะห์ทางสถิติอาจไม่ชัดเจนพอที่จะใช้เป็นข้อสรุป

## สรุป

การศึกษานี้พบว่า การใช้ rosuvastatin ร่วมกับ gemfibrozil หรือ fenofibrate มีโอกาสที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มากกว่าการใช้ atorvastatin เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย ถ้าจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่ม statins ร่วมกับ fibrates (gemfibrozil หรือ fenofibrate) แพทย์ควรเลือกใช้ atorvastatin ควบคู่ไปกับการควบคุมการรับประทานอาหารและเครื่องดื่ม ตลอดจนแนะนำให้มีการออกกำลังกายที่เหมาะสม เพื่อให้การรักษาได้ผลมากขึ้น

การที่ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV จะมีชีวิตยืนยาวขึ้น นอกจากต้องพยายามรับประทานยา ARVs ให้ตรงเวลาอย่างสม่ำเสมอ และหลีกเลี่ยงการรับเชื้อใหม่แล้ว

การรักษาสุขภาพโดยการควบคุมดูแลเรื่องอาหารการกิน การหลีกเลี่ยงสารเสพติด การออกกำลังกาย และการพักผ่อนที่เพียงพอเป็นสิ่งสำคัญ ควรจะเน้นการให้ความรู้กับผู้ป่วยเรื่องผลข้างเคียงของยาต้านไวรัสเอดส์ และยาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยมีโอกาสดูแลใช้ร่วม ตลอดจนให้คำแนะนำวิธีดูแลสุขภาพเพื่อป้องกันหรือควบคุมผลข้างเคียงมากกว่าเน้นการรักษา หรือให้ยาเพื่อรักษาเมื่อเกิดผลข้างเคียง

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นายแพทย์กฤตเดช สิริภัสสร นายแพทย์สุทัศน์ โชตนะพันธ์ และคุณอนงค์ขุน นาคโคกสูง ที่ให้คำแนะนำเรื่องการวิเคราะห์ข้อมูล และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่แผนกเวชระเบียนที่ช่วยอำนวยความสะดวก ในการค้นเวชระเบียนของผู้เข้าร่วมวิจัย อย่างดียิ่ง

### เอกสารอ้างอิง

1. สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค. สถานการณ์ผู้ป่วยเอดส์และผู้ติดเชื้อเอชไอวี (HIV) ที่มีอาการในประเทศไทยล่าสุด [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 15 พ.ย. 2554]. Available from: [http://www.boe.moph.go.th/files/report/20111206\\_93584707.pdf](http://www.boe.moph.go.th/files/report/20111206_93584707.pdf)
2. Stein JH, Hadigan CM, Brown TT, Chadwick Ellen, Feinberg Judith, Møller NF, et al. Prevention strategies for cardiovascular disease in HIV-infected patients. *Circulation* 2008;118:e54-e60.
3. Triant V, Lee H, Hadigan C, Grinspoon S. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocr Metab* 2007;92:2506-12.
4. Obel N, Thomsen H, Kronborg G, Larsen C, Hildebrandt P, Sørensen H, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2007;44:1625-31.
5. Savès M, Chène G, Ducimetière P, Leport C, Moal G, Amouyel P, et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2003;37:292-8.
6. Hiransuthikul N, Hiransuthikul P, Kanasook Y. Lipid profiles of Thai adult HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2007;38:69-77.
7. Calza L, Manfredi R, Farneti B, Chiodo F. Incidence of hyperlipidaemia in a cohort of 212 HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-based antiretroviral therapy. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2003;22:54-9.
8. Malvestutto CD, Aberg JA. Management of dyslipidemia in HIV-infected patient. *J Clin Lipidol* 2011;6:447-62.
9. Feeney ER, Mallon PW. HIV and HAART-associated dyslipidemia. *Open Cardiovasc Med J* 2011;5:49-63.
10. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Final report. Maryland: National Institutes of Health; 2002.
11. Fichtenbaum C, Gerber J, Rosenkranz S, Segal Y, Aberg J, Blaschke T, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG study A5047. *AIDS* 2002;16:569-77.

12. The HHS panel on Antiretroviral guidelines for adults and adolescents – a working group of the Office of AIDS Research Advisory Council. Guidelines for the use of Antiretroviral agents in HIV-1-Infected adults and adolescents [Internet]. [cited 2014 May 1]. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/284/pi-drug-interactions>
13. FDA Drug Safety Communication. Interactions between certain HIV or hepatitis C drugs and cholesterol-lowering statin drugs can increase the risk of muscle injury [Internet]. [cited 2014 Apr 20]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293877.htm>
14. FDA Drug Safety Communication. Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs [Internet]. [cited 2014 Apr 20]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>
15. Singh S, Willig JH, Mugavero MJ, Crane PK, Harrington RD, Knopp RH, et al. Comparative effectiveness and toxicity of statins among HIV-Infected patients. *Clin Infect Dis* 2011;52:387–95.
16. Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated Liver Aminotransferase levels: A therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2010;85:349–56. [cited 2014 Apr 21] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2848423/>
17. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์กระทรวงสาธารณสุข. ราคาอ้างอิง [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 4 พ.ค. 2557]. แหล่งข้อมูล: <http://dmsic.moph.go.th/price.htm>
18. U.S. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of Antiretroviral agents in HIV-Infected adults and adolescents [Internet]. [cited 2014 Jun 20]. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelineson6/11/2014>
19. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, Pocaterra D, Pavoni M, Chiodo F. Rosuvastatin, pravastatin, and atorvastatin for the treatment of hypercholesterolemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *Curr HIV Res* 2008;6:572–78.
20. James M. McKenney, Peter H. Jones, M. AngeliAdamczyk, Valerie A. Cain, Brian S. Bryzinski, James W. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin* 2003;19:689–98.