

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อในการใช้ยา simvastatin ที่สัมพันธ์กับ อันตรกิริยาระหว่างยาและการตอบสนองของแพทย์ที่มีต่อการปรึกษาของเภสัชกร

เมธิรา ศรีธัญญา^{1,2}, วีรวรรณ อุทัยภักดี^{1*}, พัฒนา ดันสกุล²

บทคัดย่อ

บทนำ: Statins เป็นกลุ่มยาที่ก่อให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อได้ ซึ่งอันตรกิริยาระหว่างยาเป็นปัจจัยสำคัญปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าว ในประเทศไทย simvastatin เป็นยากลุ่ม statins ที่มีการสั่งใช้มากที่สุด แต่การศึกษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อจากการใช้ยา simvastatin ที่สัมพันธ์กับอันตรกิริยาระหว่างยายังมีจำกัด **วัตถุประสงค์:** เพื่อค้นหาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อที่สัมพันธ์กับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาของ simvastatin และศึกษาอัตราการตอบสนองของแพทย์ที่มีต่อการปรึกษาของเภสัชกรเกี่ยวกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ **วิธีการดำเนินการวิจัย:** ศึกษาในผู้ป่วยนอกที่ได้รับยา simvastatin ร่วมกับยาที่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยา ศึกษาแบบภาคตัดขวางในช่วงวันที่ 1 ตุลาคม 2556 ถึง 28 กุมภาพันธ์ 2557 ณ โรงพยาบาลปิฎกมั่งงา จ.อุบลราชธานี การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อประเมินจากแบบสอบถาม ร่วมกับการวัดระดับ creatinine kinase (CK) ในเลือด ส่วนความสัมพันธ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับอันตรกิริยาระหว่างยาประเมินโดยใช้ Drug Interaction Probability Scale (DIPS) **ผลการวิจัย:** ผู้ป่วยที่ได้รับ simvastatin ร่วมกับยาที่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยามีจำนวน 49 คน พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อ 31 คน (63.3%) โดยพบอาการปวดกล้ามเนื้อมากที่สุด (58.1%) รองลงมาคือ ระดับ CK ในเลือดสูงขึ้นโดยไม่มีอาการผิดปกติ (25.8%) และกล้ามเนื้ออักเสบ (16.1%) พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อที่สัมพันธ์กับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วย 16 ราย (51.6%) แบ่งเป็นผู้ป่วยที่มีระดับ CK สูงขึ้นโดยไม่มีอาการผิดปกติร้อยละ 50 อาการปวดกล้ามเนื้อร้อยละ 31.3 กล้ามเนื้ออักเสบร้อยละ 18.8 ยาคู่อันตรกิริยาในผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อมากที่สุด 3 อันดับแรกได้แก่ gemfibrozil, colchicine และ amlodipine แพทย์ให้การยอมรับต่อการปรึกษาของเภสัชกรร้อยละ 83.7 โดยมีการเปลี่ยนแปลงใบสั่งยาร้อยละ 49 **สรุปผลการวิจัย:** ยังคงพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อจากการใช้ยา simvastatin ในผู้ป่วยชาวไทย โดยกึ่งหนึ่งสัมพันธ์กับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ข้อมูลดังกล่าวจะช่วยเสริมให้บุคลากรทางการแพทย์เพิ่มความระมัดระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาของ simvastatin

คำสำคัญ: เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อ, อันตรกิริยาระหว่างยา, ซิมวาสแตติน

วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2559; 11(ฉบับพิเศษ): 190-201

¹ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น 40002

² โรงพยาบาลปิฎกมั่งงา จังหวัดอุบลราชธานี 34110

*ติดต่อผู้พิมพ์: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น 40002 โทร: 043-202378 E-mail: veruch@kku.ac.th

Musculoskeletal Adverse Events Associated with Simvastatin Drug Interactions and Physician Response to Pharmacist Interventions

Methira Siriangkawut ^{1,2}, Verawan Uchaipichat ^{1*}, Patthana Tansakul ²

Abstract

Introduction: Myopathy is the major adverse events which can be found with statins use. The statin-drug interaction is one of the important risk factor associated with musculoskeletal adverse events. Although simvastatin is mostly prescribed in Thailand, studies investigating the prevalence of musculoskeletal adverse events associated with simvastatin drug interactions is still limited. **Objective:** This study aims to investigate the prevalence of musculoskeletal adverse effect which is associated with simvastatin-drug interactions. In addition, we evaluated the physician response to pharmacist intervention regarding to potential simvastatin-drug interaction. **Methods:** Outpatients who had prescriptions containing potential simvastatin-drug interaction were recruited. This cross-sectional study was conducted between October 1, 2013 and February 28, 2014 at Piboonmungsaharn Hospital, Ubonratchathane Province. The musculoskeletal adverse events were evaluated by using symptom checklist questionnaires and measuring plasma creatinine kinase (CK). The causal relationship between the adverse events and the potential simvastatin-drug interactions was assessed using the Drug Interaction Probability Scale (DIPS). **Results:** The potential simvastatin-drug interactions were found in 49 patients. Of these, we found 31 patients (63.3%) had myopathy. Myalgia was the most frequently identified adverse events (58.1%), followed by asymptomatic raising CK (25.8%), and myositis (16.1%). Musculoskeletal adverse events associated with simvastatin-drug interactions were found in 16 patients (51.6%). Of these, we found 50.0%, 31.3% and 18.8% had asymptomatic raising CK, myalgia, and myositis, respectively. The precipitant drugs associated with myopathy that mostly prescribed with simvastatin were gemfibrozil, colchicine and amlodipine. According to pharmacist interventions to physicians about simvastatin-drug interactions, the acceptance rate was 83.7% and the prescriptions were changed in 49.0%. **Conclusion:** Musculoskeletal adverse events with simvastatin use were found in Thai patients, and approximately half of them was associated simvastatin-drug interactions. Data suggested that the systems can be utilized by healthcare professionals are needed to increase awareness of potential simvastatin-drug interactions.

Keywords: musculoskeletal adverse events, drug interactions, simvastatin

IJPS 2016; 11(Supplement): 190-201

¹ Faculty of Pharmaceutical Science, Khon Kaen University. 40002

² Phiboonmangsan Hospital, Ubon Ratchthani 34110

***Corresponding author:** Faculty of Pharmaceutical Science, Khon Kaen University. 40002

Tel: +66 43202378 E-mail: veruch@kku.ac.th

บทนำ

ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors หรือ statins เป็นยาลดไขมันในเลือดที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย เนื่องจากมีหลักฐานเชิงประจักษ์ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งชนิดปฐมภูมิและทุติยภูมิ (Stone et al., 2013) ยา statins เป็นยาที่ปลอดภัยในการใช้และผู้ป่วยสามารถทนยาได้ดี แต่อย่างไรก็ตามยังคงพบกลุ่มอาการกล้ามเนื้อผิดปกติ (myopathy) ซึ่งเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญและส่งผลกระทบต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (Armitage, 2007; Kashani et al., 2006; Law and Rudnicka, 2006) อนึ่งจากงานวิจัยทางคลินิกเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาพบว่าอุบัติการณ์ในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อจากการใช้ยา statins มีค่อนข้างต่ำ แต่เมื่อยาออกสู่ท้องตลาดกลับพบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เพิ่มสูงขึ้น ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากมีหลากหลายปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เหล่านี้ ปัจจัยหนึ่งคือการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (Chatzizisis et al., 2010) ในปี 2544 ยา cerivastatin ถูกถอนทะเบียนเนื่องจากพบภาวะกล้ามเนื้อสลาย และทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต โดยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยานี้ร่วมกับ gemfibrozil (Furberg and Pitt, 2001; Staffa and Chang, 2002) และจากการศึกษาในอาสาสมัครก็พบระดับยา simvastatin ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นเมื่อได้รับร่วมกับ gemfibrozil (Backman et al., 2000) ในปัจจุบันถึงแม้จะมีโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่สามารถช่วยคัดกรองใบสั่งยาที่มีอันตรกิริยาระหว่างยา แต่ยังพบการสั่งใช้ยาที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาร่วมกัน โดยในประเทศไทยพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อจากการใช้ยากลุ่ม statins ที่เป็นผลสัมพันธ์กับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากว่าร้อยละ 40 จากผู้ป่วยที่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมด (Boonmuang et al., 2013)

Simvastatin เป็นยาในกลุ่ม statins ที่พบรายงานการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยามากที่สุดตัวหนึ่ง เนื่องจากคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่มีการเปลี่ยนแปลงยาผ่าน CYP3A4 เป็นหลัก (Neuvonen et al., 2006; Shitara and Sugiyama, 2006) ซึ่งเอนไซม์ดังกล่าวทำหน้าที่เปลี่ยนรูปยาหลายชนิดรวมถึงมียาจำนวนมากที่สามารถยับยั้งการทำงานของกระตุ้นการทำงานของ CYP3A4 ในปี พ.ศ. 2554 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ได้เปลี่ยนแปลงคำเตือนเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย โดยเฉพาะการเพิ่มรายการยาที่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับ simvastatin (USFDA, 2011) ในประเทศไทย simvastatin เป็นยาที่มีอัตราการสั่งใช้สูงเนื่องจากเป็นยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ แต่การศึกษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin ร่วมกับยาที่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยายังมีจำกัด ดังนั้นในการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อค้นหาอุบัติการณ์และลักษณะของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อที่เกิดขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin ร่วมกับยาที่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา และศึกษาอัตราการตอบสนองของแพทย์ที่มีต่อการปรึกษาของเภสัชกรเกี่ยวกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าว

วิธีการดำเนินการวิจัย

รูปแบบการศึกษาคือแบบภาคตัดขวาง ทำการศึกษาในผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลปิยะมังสหารที่ได้รับยา simvastatin ร่วมกับยาที่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยาร่วมกัน ในช่วงวันที่ 1 ตุลาคม 2556 ถึง 28 กุมภาพันธ์ 2557 โดยประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อจากแบบสอบถามเกี่ยวกับอาการทางกล้ามเนื้อ ร่วมกับการวัดระดับ creatinine kinase (CK) ระดับความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จำแนกออกเป็น 4 ระดับ (Sathasivam, 2012) ได้แก่ระดับ creatinine kinase (CK) สูงโดยไม่มีอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อ (asymptomatic raising CK)

อาการปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) กล้ามเนื้ออักเสบ (myositis) และกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis) อัตราการตอบสนองของแพทย์ต่อการปรึกษาของเภสัชกร แบ่งเป็น “ยอมรับ” หมายถึง แพทย์เห็นด้วยและมีการเปลี่ยนแปลงใบสั่งยาหรือให้ติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด และ “ไม่ยอมรับ” หมายถึง แพทย์ไม่คิดว่าอันตรกิริยาระหว่างยานั้นจะเกิดขึ้น

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา ได้แก่ (i) แบบสอบถามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อ ใน การศึกษานี้พัฒนามาจากแบบสอบถามที่ใช้ในการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อในประเทศฝรั่งเศส (Bruckert et al., 2005) โดยข้อคำถามจะถามเกี่ยวกับลักษณะอาการ ระยะเวลาที่เป็น การรบกวนชีวิตประจำวัน ระยะเวลาที่เกิดอาการ รวมถึงสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดอาการ การจัดการอาการที่เกิดขึ้น และประวัติครอบครัวที่เคยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อเมื่อใช้ simvastatin และ (ii) แบบประเมิน Drug Interaction Probability Scale (DIPS) เป็นเครื่องมือที่ใช้ประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับอันตรกิริยาระหว่างยา โดยมีข้อ

คำถาม 10 ข้อ ดังแสดงในตารางที่ 1 แต่ละข้อมี 3 ตัวเลือก ได้แก่ “ใช่” “ไม่ใช่” “ไม่ทราบ/ไม่สามารถประเมินได้” ซึ่งแปรค่าเป็นคะแนนรวมและแปลผลเป็นความน่าจะเป็น 4 ระดับคือ อาจจะใช้ (possible; 2-4 คะแนน) น่าจะใช้ (probable; 5-8 คะแนน) ใช้แน่นอน (highly probable; มากกว่า 8 คะแนน) และหากคะแนนต่ำกว่า 2 จะถือว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นั้นไม่เกี่ยวข้องกับอันตรกิริยาระหว่างยา (doubtful) (Horn et al., 2007) ใน การศึกษานี้ระดับคะแนนตั้งแต่ 2 ขึ้นไปให้ถือว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในการวิเคราะห์ข้อมูล ใช้โปรแกรม SPSS version 19 โดยใช้สถิติพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่ามัธยฐานและค่าพิสัยควอไทล์ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จะเปรียบเทียบโดยใช้สถิติ Mann-Whitney U และ Chi-square การศึกษานี้ได้รับความเห็นชอบจาก คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (HE562168)

ตารางที่ 1 แบบประเมิน Drug Interaction Probability Scale (DIPS) (Horn et al., 2007)

DIPS Questions	Yes	No	Unknown/ not applicable
1 Are there previous credible reports of this interaction in humans?	+1	-1	0
2 Is the observed interaction consistent with the known interactive properties of the precipitant drug?	+1	-1	0
3 Is the observed interaction consistent with the known interactive properties of the object drug?	+1	-1	0
4 Is the event consistent with the known or reasonable time course of the interaction (onset and/or offset)?	+1	-1	0
5 Did the reaction remit upon dechallenge of the precipitant drug with no change in the object drug?	+1	-2	0
6 Did the reaction reappear when the precipitant drug was re-administered in the presence of continued use of object drug?	+2	-1	0
7 Are there reasonable alternative causes for the event?	-1	+1	0
8 Was the object drug detected in the blood or other fluids in concentrations consistent with the proposed interaction?	+1	0	0
9 Was the drug interaction confirmed by any objective evidence consistent with the effects on the object drug (other than drug concentrations from question 8)?	+1	0	0
10 Was the interaction greater when the precipitant drug dose was increased or less when the precipitant drug dose was decreased?	+1	-1	0

ผลการศึกษาวิจัย

แบบสอบถามเพื่อใช้ประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อในการศึกษานี้ได้ทำการทดสอบความเที่ยงตรงเชิงเนื้อหา โดยผู้เชี่ยวชาญ 3 ท่าน คือ แพทย์ 1 ท่าน และเภสัชกร 2 ท่าน ประเมินดัชนีความสอดคล้อง (Index of Item-Objective Congruence: IOC) ได้ 0.95 ทำการทดสอบแบบสอบถามในผู้ป่วย 10 ราย และมีการปรับแก้แบบสอบถามก่อนนำมาใช้จริง จากผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin ร่วมกับยาที่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยามีจำนวน 49 คน เป็นเพศหญิง 26 คน (ร้อยละ 53.1) อายุเฉลี่ย 65.0 ± 16.5 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 24.0 ± 4.0 กก./ม.² ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคประจำตัวคือ ความดันโลหิตสูงและเบาหวาน ใช้ simvastatin ในขนาด 20 มก./วัน (เฉลี่ย 24.5 ± 10.0 มก./วัน) และมีข้อบ่งชี้ในการใช้ simvastatin เพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมิ (ร้อยละ 87.8) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ดื่มเหล้าและไม่สูบบุหรี่ ระยะเวลาที่ได้รับยา simvastatin ร่วมกับยาที่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยาเฉลี่ย 403.0 ± 297.5 วัน เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มที่ไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับกลุ่มที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐาน

ข้อมูลทั่วไป	ผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่ พึงประสงค์	ผู้ป่วยที่ไม่เกิด เหตุการณ์ไม่พึง ประสงค์	รวม	P-value
จำนวนผู้ป่วย	31 (63.3)	18 (36.7)	49 (100)	
เพศ; จำนวน (ร้อยละ)				
หญิง	16 (61.5)	10 (38.5)	26 (100)	0.790 ^a
อายุ (ปี); median±IQR	65.0±16.0	63.5±16.3	65.0±16.5	0.716 ^b
จำนวนผู้ป่วยที่อายุ > 65 ปี; จำนวน (ร้อยละ)	15 (65.2)	8 (34.8)	23 (100)	
ดัชนีมวลกาย (กก./ม ²); median±IQR	24.8±4.1	23.2±3.6	24.0±4.0	0.340 ^b
การทำงานของไต; median±IQR				
BUN	17.4±10.2	17.6±9.7	17.5±10.0	0.701 ^b
Cr	1.1±0.5	1.2±0.6	1.2±0.5	0.884 ^b
GFR (มล./นาที)	63.9±22.3	56.7±26.0	57.8±23.6	0.694 ^b
ข้อบ่งชี้; จำนวน (ร้อยละ)				0.854 ^a
ป้องกันแบบประจักษ์	27 (62.8)	16 (37.2)	43 (100)	
ป้องกันแบบทุติยภูมิ	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (100)	
ระดับไขมันในเลือดก่อนเริ่มยา; median±IQR				
Total cholesterol	240.0±88.8	251.5±141.5	240.0±83.8	0.307 ^b
LDL	158.5±69.8	163.0±36.5	163.0±59.5	0.300 ^b
HDL	46.0±13.0	46.0±21.0	46.0±15.3	0.919 ^b
Triglyceride	220.0±191.8	295.0±72.0	203.0±161.0	0.860 ^b
ระดับไขมันในเลือดปัจจุบัน; median±IQR				
Total cholesterol	185.5±89.0	226.0±118.5	206.0±77.0	0.232 ^b
LDL	115.5±61.0	121.5±55.8	119.0±47.5	0.237 ^b
HDL	45.0±17.5	52.0±16.5	47.0±22.0	0.169 ^b
Triglyceride	184.5±139.5	210.0±99.0	191.0±127.5	0.971 ^b
ขนาดยา simvastatin; จำนวน (ร้อยละ)				
≤ 10 มก./วัน	3 (60.0)	2 (40.0)	5 (100)	0.173 ^a
11-20 มก./วัน	22 (73.3)	8 (26.7)	30 (100)	

ข้อมูลทั่วไป	ผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่ พึงประสงค์	ผู้ป่วยที่ไม่เกิด เหตุการณ์ไม่พึง ประสงค์	รวม	P-value
21-30 มก./วัน	0 (0.0)	1 (100)	1 (100)	
31-40 มก./วัน	6 (46.2)	7 (53.8)	13 (100)	
ระยะเวลาที่ใช้ simvastatin (วัน); median±IQR	919.0±894.0	975.5±1172.3	919.0±888.5	0.611 ^b
ระยะเวลาที่ใช้ simvastatin ร่วมกับยา ต้านทรีกิริยา (วัน); median±IQR	403.0±373.0	411.0±277.0	403.0±297.5	0.500 ^b
ระดับ CK; median±IQR	210.0±225.0	123.0±99.0	166.5±146.5	0.051 ^b

^a ใช้สถิติ Chi

-square; ^b ใช้สถิติ Mann-Whitney U

พบอุบัติการณ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อในผู้ป่วย 31 คน คิดเป็นร้อยละ 63.3 โดยพบอาการปวดกล้ามเนื้อในผู้ป่วย 18 คน (ร้อยละ 58.1) ระดับ CK สูงขึ้นโดยไม่มีอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อ 8 คน (ร้อยละ 25.8) และกล้ามเนื้ออักเสบ 5 คน (ร้อยละ 16.1) ดังแสดงในตารางที่ 3 ในการศึกษาไม่พบผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อสลาย เมื่อประเมินด้วยแบบประเมิน DIPS ในผู้ป่วยทั้งหมด 31 คน พบว่าผู้ป่วยที่พบเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา โดยมีคะแนนการประเมิน DIPS ตั้งแต่ระดับอาจจะใช้ขึ้นไป (≥ 2) จำนวน 16 ราย (ร้อยละ 51.6) ทั้งนี้ประกอบด้วยระดับอาจจะใช้ 15 ราย (ร้อยละ 93.8) น่าจะใช้ 1 ราย (ร้อยละ 6.2) แต่ไม่พบระดับใช้แน่นอน ทั้งนี้พบระดับ

ไม่เกี่ยวข้องกับอันตรกิริยา 15 ราย (ร้อยละ 48.4) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อที่สัมพันธ์กับอันตรกิริยาระหว่างยา แบ่งเป็นผู้ป่วยที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อ 5 คน (ร้อยละ 31.3) กล้ามเนื้ออักเสบ 3 คน (ร้อยละ 18.8) และระดับ CK สูงขึ้นโดยไม่มีอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อ 8 คน (ร้อยละ 50) โดยยาต้านทรีกิริยาในผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อได้แก่ amlodipine (ระดับอาจจะใช้ 2 คน) colchicine (ระดับอาจจะใช้ 3 คน) gemfibrozil (ระดับอาจจะใช้ 8 คน และระดับน่าจะใช้ 1 คน) nicotinic acid (ระดับอาจจะใช้ 1 คน) และ nevirapine (ระดับอาจจะใช้ 1 คน) ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 3 อุบัติการณ์และชนิดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับ
อันตรกิริยาระหว่างยา

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	จำนวน (ร้อยละ)
ผู้ป่วยที่ไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (18 ราย; ร้อยละ 36.7)	
ผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (31 ราย; ร้อยละ 63.3)	
ปวดกล้ามเนื้อ	18 (58.1)
กล้ามเนื้ออักเสบ	5 (16.1)
ระดับ CK สูงขึ้นโดยไม่มีอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อ	8 (25.8)
ผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เป็นผลมาจากอันตรกิริยา ^a (16 ราย; ร้อยละ 51.6)	
ปวดกล้ามเนื้อ	5 (31.3)
กล้ามเนื้ออักเสบ	3 (18.8)
ระดับ CK สูงขึ้นโดยไม่มีอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อ	8 (50.0)

^a ระดับความน่าจะเป็นที่ประเมินโดยใช้ Drug Interaction Probability Scale (DIPS) ตั้งแต่ระดับอาจจะใช้ขึ้นไป (คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 2)

ตารางที่ 4 ชนิดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อและระดับความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับ
อันตรกิริยาระหว่างยา จำแนกตามยาอันตรกิริยา

ยาอันตรกิริยา	Amlodipine	Verapamil	Colchicine	Gemfibrozil	Nicotinic acid	Nevirapine
ผู้ป่วยที่ไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึง ประสงค์; จำนวน (ร้อยละ)	8 (61.5)	2 (100.0)	2 (15.4)	2 (14.3)	3 (75.0)	1 (33.3)
ผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึง ประสงค์; จำนวน (ร้อยละ)	5 (38.5)	0 (0.0)	11 (84.6)	12 (85.7)	1 (25.0)	2 (66.7)
- ปวดกล้ามเนื้อ	2 (40.0)	0 (0.0)	7 (63.6)	7 (58.3)	1 (100)	2 (100)
- กล้ามเนื้ออักเสบ	1 (20.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
- ระดับ CK สูงขึ้นโดยไม่มี อาการผิดปกติของ กล้ามเนื้อ	2 (40.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	4 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

ระดับความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับอันตรกิริยาระหว่างยา^a

น่าจะใช่ (Probable)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
อาจจะใช่ (Possible)	2 (40.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	8 (66.7)	1 (100)	1 (50.0)
ไม่สัมพันธ์ (Doubtful)	3 (60.0)	0 (0.0)	8 (72.7)	3 (25.0)	0 (0.0)	1 (50.0)

^a ประเมินโดยใช้ Drug Interaction Probability Scale (DIPS)

การตอบสนองของแพทย์ที่มีต่อการปรึกษาของเภสัชกรจำนวน 49 ครั้ง ในผู้ป่วยทั้ง 49 คนที่ได้รับยา simvastatin ร่วมกับยาที่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยา พบว่าแพทย์ยอมรับ 41 ครั้ง (ร้อยละ 83.7) และไม่ยอมรับ 8 ครั้ง (ร้อยละ 16.3) โดยแพทย์ได้มีการเปลี่ยนแปลงใบสั่งยา 24 ใบสั่งยา (ร้อยละ 58.5) โดยแบ่งเป็น หยุดใช้ simvastatin 8 ใบสั่งยา หยุดใช้หรือเปลี่ยนยาคู่อันตรกิริยา 12 ใบสั่งยา และลดขนาดยา simvastatin 4 ใบสั่งยา ขณะที่แพทย์ไม่เปลี่ยนแปลงใบสั่งยาจำนวน 25 ใบสั่งยา โดยแบ่งเป็นติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 17 ใบสั่งยา และไม่คิดว่าอันตรกิริยาระหว่างยาจะเกิดขึ้น 8 ใบสั่งยา

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin ร่วมกับยาที่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยาจำนวน 31 ราย คิดเป็นร้อยละ 63.3 และเมื่อประเมินโดยใช้ DIPS พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาจำนวน 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 51.6 ยาที่พบว่าเป็นคู่อันตรกิริยากับ simvastatin มากที่สุด 3 อันดับแรก ได้แก่ gemfibrozil, colchicine และ amlodine ซึ่งผลการศึกษานี้เป็นไปในแนวทางเดียวกับการศึกษาอื่นๆ (Boonmuang et al., 2013; Cziraky et al., 2006; Tirkkonen et al., 2008) โดยเฉพาะอย่างยิ่งการศึกษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อของยากลุ่ม statins ในประเทศไทยที่รายงานในระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยของการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่พบผู้ป่วย 198 คนเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อ และผู้ป่วยกว่าร้อยละ 40 ได้รับยาที่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยากับ statins ร่วมด้วย และยาคู่อันตรกิริยาที่พบบ่อยคือ gemfibrozil และ colchicine (Boonmuang et al., 2013)

Simvastatin เป็นยาที่มีการเปลี่ยนแปลงยาผ่าน CYP3A4 หากได้รับร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งที่แรงต่อ CYP3A4 จะส่งผลให้ระดับยา simvastatin ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นและก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ (Neuvonen et al., 2006; Shitara and Sugiyama, 2006) นอกจากนี้ยาที่มีผลต่อกลไกการยับยั้งการส่งผ่านยาเข้าสู่เซลล์ตับก็ส่งผลให้เกิดอันตรกิริยากับ simvastatin ได้เช่นกัน (Neuvonen et al., 2006; Shitara and Sugiyama, 2006) เช่นเดียวกับ gemfibrozil ที่สามารถยับยั้งโปรตีนขนส่ง OATP1B1 ซึ่งทำหน้าที่ขนส่งยา simvastatin เข้าสู่เซลล์ (Neuvonen et al., 2006; Shitara and Sugiyama, 2006) และยังรบกวนกระบวนการ glucuronidation ของ simvastatin (Corsini, 2005) เป็นผลให้ระดับยาในเลือดเพิ่มสูงขึ้นและเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ (Bellosta and Corsini et al., 2012) อันตรกิริยาระหว่างยาของ gemfibrozil กับ simvastatin มีนัยสำคัญทางคลินิกในระดับ 1 คือเป็นอันตรกิริยาที่รุนแรงและพบหลักฐานในการเกิดอันตรกิริยาชัดเจน นอกจากนี้องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้แจ้งเตือนให้เป็นยาที่ห้ามใช้ร่วมกัน (Tatro, 2011; USFDA, 2011) อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาที่ไม่พบภาวะกล้ามเนื้อสลายดังเช่นที่พบในการศึกษาอื่น (Boonmuang et al., 2013; Enger et al., 2010; Graham et al., 2004) amlodipine มีคุณสมบัติเป็นตัวยับยั้งที่อ่อนต่อ CYP3A4 แต่ทำให้ร่วมกับ simvastatin ในขนาดที่สูงก็เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ (Nishio et al., 2005; Son et al., 2014) ในขณะที่ colchicine สามารถทำให้เกิดพิษต่อกล้ามเนื้อได้ (Kuncl et al., 1987) และ colchicine ยังเปลี่ยนแปลงยาผ่าน CYP3A4 และขนส่งผ่าน P-glycoprotein (Niel and Scherrmann, 2006) ส่งผลให้ระดับ simvastatin ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นได้เช่นกัน จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อกล้ามเนื้อได้

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่มีการนำแบบประเมิน DIPS มาใช้ในการประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เป็นผลมาจากอันตรกิริยาระหว่างยา simvastatin แบบประเมินนี้ได้รับการพัฒนามาจาก Naranjo algorithm (Horn et al., 2007) และมีการนำมาใช้ตั้งแต่ปี 2550 เป็นต้นมา การนำ DIPS มาใช้ในการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นผลเนื่องมาจากอันตรกิริยาระหว่างยา ยกตัวอย่างเช่น ในรายงานกรณีศึกษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะกล้ามเนื้อสลายจากการใช้ยา simvastatin ร่วมกับ ketoconazole ประเมิน DIPS ได้ระดับอาจจะใช้ (Watkins et al., 2011) ในขณะที่ Hu และคณะ (2011) ประเมินผู้ป่วย 2 คนที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อจากการใช้ยา simvastatin ร่วมกับ diltiazem ใช้ DIPS ประเมินได้ระดับอาจจะใช้ การประเมินด้วย DIPS ในการศึกษาที่ผ่านมา โดยส่วนใหญ่มักประเมินได้ในระดับอาจจะใช้ ซึ่งคล้ายคลึงกับผลการศึกษาครั้งนี้ที่ประเมินได้ในระดับอาจจะใช้ ในผู้ป่วย 15 คน และน่าจะใช่ 1 คน แต่ไม่พบระดับใช้แน่นอน ในผู้ป่วยประมาณร้อยละ 40 ที่ไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับอันตรกิริยาระหว่างยา คือมีคะแนนประเมินจาก DIPS ที่น้อยกว่า 2 คะแนนนั้นพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้ เช่น โรคที่เป็น หรือการทำงานหนัก และข้อคำถามเกี่ยวกับระยะเวลาที่เริ่มเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ผู้ป่วยไม่สามารถตอบได้ชัดเจนว่าสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ได้รับยาอันตรกิริยาหรือไม่ สิ่งที่น่าสังเกตคือ มีข้อคำถามบางข้อที่ไม่สามารถประเมินได้ ได้แก่ การหยุดยาและการให้ยาเข้าไปใหม่ การตรวจวัดระดับยาในเลือด และการเพิ่มหรือลดขนาดยา ดังนั้นการใช้เครื่องมือ DIPS ในการประเมินความสัมพันธ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยานั้นมีแนวโน้มที่เป็นไปได้ แต่ควรมีการพัฒนาลักษณะข้อคำถามบางข้อเพื่อให้สามารถใช้ได้อย่างเหมาะสมในทางคลินิกต่อไป

การตอบสนองของแพทย์ต่อการปรึกษาของเภสัชกรเกี่ยวกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ มีอัตราการยอมรับค่อนข้างสูงถึงร้อยละ 83.7 อย่างไรก็ตาม อัตราการเปลี่ยนแปลงใบสั่งยามีเพียงครึ่งหนึ่งของใบสั่งยาทั้งหมด (ร้อยละ 49) ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาในประเทศนอร์เวย์ที่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงใบสั่งยาถึง 2 ใน 3 ของใบสั่งยาทั้งหมด (Molden et al., 2008) และพบว่าปัจจัยที่สำคัญที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงใบสั่งยาในการศึกษาดังกล่าวคือ การปรึกษาแพทย์ของเภสัชกรก่อนผู้ป่วยจะได้รับยาที่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยาร่วมกัน และขนาดยาของ simvastatin ที่ผู้ป่วยได้รับมากกว่า 40 มก.ต่อวัน (Molden et al., 2008) ซึ่งในการศึกษานี้ผู้ป่วยได้รับยาอันตรกิริยาร่วมกันมาเป็นเวลานาน (403.0±297.5 วัน) และผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา simvastatin ในขนาด 20 มก.ต่อวัน จึงอาจเป็นเหตุผลที่แพทย์ยังยืนยันการสั่งใช้ยาเดิม รวมถึงข้อจำกัดในรายการยาที่มีใช้ในโรงพยาบาล เช่น มี gemfibrozil เป็นยากลุ่ม fibrates เพียงชนิดเดียวในโรงพยาบาล อย่างไรก็ตาม จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 25 คนที่แพทย์ไม่เปลี่ยนแปลงใบสั่งยา แต่เภสัชกรก็ได้กระตุ้นเตือนให้แพทย์ระมัดระวังอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วย 17 ราย ซึ่งแพทย์ได้ให้เฝ้าระวังเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิดโดยให้มีการเจาะเลือดเพื่อวัดระดับ CK และให้สอบถามอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อทุกครั้งที่ผู้ป่วยมารับบริการ

การศึกษานี้พบอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อจากการใช้ยา simvastatin ในผู้ป่วยชาวไทยพบว่ากึ่งหนึ่งสัมพันธ์กับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา และพบการสั่งใช้ยาบางคู่ซึ่งถือเป็นข้อห้ามในการใช้ร่วมกัน ข้อมูลดังกล่าวจะช่วยเสริมให้บุคลากรทางการแพทย์เพิ่มความระมัดระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาของ simvastatin สำหรับการศึกษานี้ต่อไป อาจศึกษาในลักษณะติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยาที่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยาร่วมกันโดย

Siriangkha M. et al.

เก็บข้อมูลไปข้างหน้าเพื่อเฝ้าสังเกตอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

References

Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370(9601): 1781-90.

Backman JT, Kyrklund C, Kivisto KT, et al. Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68(2): 122-9.

Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11(6): 933-46.

Boonmuang P, Nathisuwan S, Chaiyakunapruk N, et al. Characterization of statin-associated myopathy case reports in Thailand using the health product vigilance center database. *Drug Saf* 2013.

Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients-the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19(6): 403-14.

Chatzizisis YS, Koskinas KC, Misirli G, et al. Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy: implications for risk assessment, prevention and treatment. *Drug Saf* 2010; 33(3): 171-87.

Corsini A. Statin-related muscle complaints: an underestimated risk. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19(6): 379-81.

Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, et al. Statin safety: an assessment using an

administrative claims database. *Am J Cardiol* 2006; 97(8A): 61C-8C.

Enger C, Gately R, Ming EE, et al. Pharmacoepidemiology safety study of fibrate and statin concomitant therapy. *Am J Cardiol* 2010; 106(11): 1594-601.

Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2(5): 205-7.

Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292(21): 2585-90.

Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother* 2007; 41(4): 674-80.

Hu M, Mak VW, Tomlinson B. Simvastatin-induced myopathy, the role of interaction with diltiazem and genetic predisposition. *J Clin Pharm Ther* 2011; 36(3): 419-25.

Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006; 114(25): 2788-97.

Kuncl RW, Duncan G, Watson D, et al. Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med* 1987; 316(25): 1562-8.

Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97(8A): 52C-60C.

Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80(6): 565-81.

Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today. Joint Bone Spine 2006; 73(6): 672-8.

Nishio S, Watanabe H, Kosuge K, et al. Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. Hypertens Res 2005; 28(3): 223-7.

Sathasivam S. Statin induced myotoxicity. Eur J Intern Med 2012; 23(4): 317-24.

Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. Pharmacol Ther 2006; 112(1): 71-105.

Son H, Lee D, Lim LA, et al. Development of a pharmacokinetic interaction model for co-administration of simvastatin and amlodipine. Drug Metab Pharmacokinet 2014; 29(2): 120-8.

Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. N Engl J Med 2002; 346(7): 539-40.

Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the

Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013.

Tatro DS. Drug interaction facts. Missouri: Wolters Kluwer Health; 2011: 860-86.

Tirkkonen T, Ryyanen A, Vahlberg T, et al. Frequency and clinical relevance of drug interactions with lovastatin and simvastatin: an observational database study. Drug Saf 2008; 31(3): 231-40.

USFDA. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury [Online]. 2011 [Cited 2013 Jan 11]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>.

Watkins JL, Atkinson BJ, Pagliaro LC. Rhabdomyolysis in a Prostate Cancer Patient Taking Ketoconazole and Simvastatin: Case Report and Review of the Literature. Ann Pharmacother 2011; 45(2): e9.