

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

นายแพทย์อรุณ เหลืองนิยมกุล

สถาบันบำราศนราดูร กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติได้แก่การมีระดับไขมัน triglyceride, cholesterol และ LDL-cholesterol สูง และระดับ HDL ต่ำ ซึ่งเป็นปัญหาที่พบบ่อยในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสนานระยะเวลาหนึ่ง กลไกการเกิดโรคได้แก่ผลจากตัวไวรัสเอชไอวีเอง พฤติกรรม สุขภาพและโรคประจำตัวของผู้ป่วย และผลของยาต้านไวรัส การวินิจฉัยภาวะไขมันในเลือด ผิดปกติทำได้โดยเจาะเลือดตรวจระดับไขมันในขณะที่ผู้ป่วยอดอาหาร 12 ชั่วโมง ร่วมกับประเมินปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ของผู้ป่วยร่วมด้วย สำหรับแนวทางการรักษายึดตาม NCEP ATP III (the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Treatment Panel III) ซึ่งมีทั้งให้การรักษาโดยไม่ใช้ยา ได้แก่ การควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย การปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสที่มีผลต่อระดับไขมันน้อย การรักษาโรคประจำตัวอื่นที่เป็นโรคร่วมในตัวผู้ป่วยที่มีผลต่อความผิดปกติของไขมันในเลือด และการรักษาทางยาโดยเลือกใช้ยาลดไขมัน

คำสำคัญ: ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์, ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ, NCEP ATP III

Dyslipidemia in HIV-Infected Patients

Aroon Lueangniyomkul MD

Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute

ABSTRACT

Dyslipidemia characterized by hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia together with depressed concentrations of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and elevated low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, is a common problem affecting HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. Pathogenic mechanisms include effects of the viral itself, effects of the antiretroviral drugs. Diagnosis of dyslipidemia in HIV-infected patients involves a determination of fasting plasma lipid profiles after 12 hr and assessment of secondary factors. HIV-infected adults undergo evaluation and treatment on the basis of NCEP ATP III (the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Treatment Panel III) guidelines, include diet and exercise, control of secondary factors contributing to dyslipidemia, switching among antiretroviral agents and use of lipid lowering agents.

Key words: *Dyslipidemia, HIV-infected patients, NCEP ATP III, lipid lowering agents*

บทนำ

เอดส์ (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS) เป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี (Human Immunodeficiency Virus, HIV)¹ จากรายงานและการประมาณการณ์ในประเทศไทยของกระทรวงสาธารณสุข มีผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์เมื่อปี 2550 ที่ยังมีชีวิตอยู่ 508,300 ราย การศึกษาทางระบาดวิทยาในประเทศไทยคาดว่า มีผู้ติดเชื้อใหม่ 17,000 รายต่อปี แนวโน้มของผู้ป่วยเอดส์และเสียชีวิตด้วยโรคเอดส์ลดลงกว่าในอดีตที่ผ่านมาเนื่องจากการรักษาผู้ป่วยเอดส์ด้วยยาต้านไวรัสทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น²

ยาต้านไวรัสได้ลดอัตราการป่วย อัตราการตาย และเพิ่มการอยู่รอดของผู้ป่วยเอชไอวีพบว่ามีความสำเร็จอย่างมากโดยเฉพาะประเทศที่เข้าถึงยาตั้งกล่าว³ เช่น ในประเทศสหรัฐอเมริกาซึ่งผู้ป่วยได้รับต้านไวรัสแล้วอัตราการตายลดลงเกือบ 4% ในปีค.ศ. 2000 - 2001 ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและเอดส์และในช่วง 6 ปีที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีซึ่งรับยาต้านไวรัสมีอัตราการตายลดลงเกือบ 70% อนึ่งประชากรที่ติดเชื้อเอชไอวีมีชีวิตอยู่ได้นานขึ้นกลับพบว่าโรคไม่ติดเชื้อ (non medical HIV) กลับเป็นสาเหตุการตายของคนเหล่านี้เพิ่มมากขึ้น ในประเทศสหรัฐอเมริกาแทน เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น^{3,4}

ปัจจัยเสี่ยงด้านโรคหัวใจมีหลายปัจจัยร่วมกัน ซึ่งปัจจัยเสี่ยงบางอย่างไม่สามารถเปลี่ยนแปลงแก้ไขได้ เช่น การมีอายุมาก การมีประวัติในครอบครัวเป็นโรคหัวใจก่อนวัยอันควร แต่ปัจจัยเสี่ยงบางอย่างสามารถแก้ไขได้ ได้แก่ การรับประทานอาหารไม่เหมาะสม การสูบบุหรี่ การไม่ออกกำลังกาย การมีโรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน การมีระดับไขมันในเลือดสูง หากได้รับการดูแลพฤติกรรมสุขภาพอย่างถูกต้อง รักษาโรคร่วมอื่น และดูแลรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติให้ได้ตามเป้าหมาย จะช่วยป้องกันความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ทางหนึ่งในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงเช่นเดียวกับผู้ป่วยไขมันผิดปกติในเลือดที่ไม่ติดเชื้อทั่วไป

ความผิดปกติของภาวะไขมันในเลือดกำลังเป็นปัญหาที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับยาต้านไวรัส⁵ สำหรับประเทศไทยการศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่โรงพยาบาลรามธิบดีโดยประเมินทางคลินิกถึงความผิดปกติของการสะสมไขมันและตรวจเลือดหาภาวะไขมันในเลือดสูงพบว่าไม่มีความแตกต่างของลักษณะทางคลินิกพื้นฐานระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีความผิดปกติของการสะสมไขมันในร่างกาย แต่พบว่าชนิดของยาต้านไวรัส และการพบปริมาณไวรัสที่น้อยจนตรวจนับไม่ได้มีความชุกของภาวะไขมันในเลือดสูงมากถึงร้อยละ 53.6^{6,7}

นิยามของระดับไขมันในเลือดผิดปกติ

ระดับไขมันผิดในเลือดผิดปกติเป็นภาวะที่ร่างกายมีระดับไขมันในเลือดต่างไปจากเกณฑ์ที่เหมาะสมเป็นผลให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ซึ่งเป็นพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นกับหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ และขนาดกลาง โดยมีลักษณะสำคัญ คือ การหนาตัวของผนังชั้นในสุดของหลอดเลือด จากการสะสมไขมันที่ผนังหลอดเลือดก่อให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดได้ทำให้เลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อต่างๆไม่เพียงพอและทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) ตามมาที่พบบ่อยได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease) โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease) และโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease) นอกจากนี้ยังอาจก่อให้เกิดตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน ได้ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดมีได้หลายรูปแบบ ได้แก่

1. ระดับโคเลสเตอรอลรวม (total cholesterol, TC) สูงในเลือด
2. ระดับ low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) สูงในเลือด
3. ระดับ high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) ต่ำในเลือด
4. ระดับไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride, TG) สูงในเลือด

5. ระดับไขมันผิดปกติแบบใดแบบหนึ่งข้างต้น
ร่วมกัน 2 อย่างขึ้นไป^{3,4,7}

บทบาทของไขมัน triglyceride ต่อการเกิด
atherosclerosis นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เนื่องจาก
ภาวะ triglyceride ในเลือดมักพบร่วมกับปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ
ของโรคหลอดเลือดหัวใจ แต่ผู้ที่มีระดับ triglyceride
สูงในเลือดควบคู่กับ ระดับ HDL-C ต่ำในเลือดมีอัตรา
เสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจขาดเลือดเพิ่มขึ้น

ปัจจัยที่มีผลต่อระดับไขมัน

1. ตัวผู้ป่วยเอง

1.1 โรคทางกรรมพันธุ์ เช่น familial
hypercholesterolemia, familial combined hyperlipidemia
เป็นต้น ทำให้ร่างกายมีระดับไขมันในเลือดสูงขึ้นตั้งแต่
กำเนิดเป็นโรคทางกรรมพันธุ์ชนิดหนึ่ง ซึ่งไม่ขอกกล่าว
รายละเอียด ในบทความนี้

1.2 เพศและเชื้อชาติ เพศและเชื้อชาติอาจมี
อิทธิพลต่อผลของไขมันโดย Kumar และคณะ³ ได้เปรียบเทียบ
สูตรยา 3 สูตร (ได้แก่ zidovudine-lamivudine
-abacavir, zidovudine-lamivudine-nefinavir และ
stavudine-lamivudine-nefinavir) พบว่า เมื่อเปรียบเทียบ
เทียบยาในสูตรเดียวกัน ผู้ป่วยหญิงที่ได้ nefinavir มี
ระดับ LDL-C มากกว่าผู้ชาย นอกจากนี้ยังมีระดับ
LDL สูงขึ้นอย่างมากโดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มผู้ป่วยหญิง
ที่ได้สูตร stavudine-lamivudine-nefinavir และยังคงพบ
อีกว่าผู้ป่วยผิวดำมีแนวโน้มที่จะเพิ่มระดับ LDL-C
มากกว่าคนผิวดำ ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีเชื้อชาติละติน
อเมริกา (Hispanic) มีแนวโน้มจะมีระดับ triglyceride
สูงแต่มีผู้ท้วงติงว่า การศึกษาของ Kumar นี้ยังไม่น่าเชื่อ
ถือเนื่องจาก จำนวนกลุ่มผู้ป่วยยังไม่สามารถเป็น
ตัวแทนของคนส่วนใหญ่ได้⁷

1.3 พฤติกรรมในชีวิตประจำวัน เช่น การ
เลือกรับประทานอาหารที่มีไขมันสูง การไม่ออกกำลังกาย
หรือการนั่งหรือยืนอยู่กับที่เป็นส่วนใหญ่ มีผลทำให้
ระดับไขมันสูงกว่าผู้ออกกำลังกาย และเลือกรับประทาน
อาหารที่มีไขมันต่ำกว่า

2. ความผิดปกติของไขมันเนื่องจากการติดเชื้อเอชไอวี⁸

เมื่อมีการติดเชื้อและขบวนการอักเสบในร่างกาย
ทำให้เกิดปฏิกิริยาตอบสนองซึ่งนำไปสู่การเปลี่ยนแปลง
ของไขมันและของ lipoprotein ชนิดต่าง ๆ triglyceride
ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นจากการเพิ่มการสังเคราะห์ VLDL
เพิ่มขึ้น ซึ่งมาจากการสลายของเซลล์ไขมัน (adipocytes)
สังเคราะห์ไขมันขึ้นใหม่จากตับ และลดการกำจัด VLDL
ลง เนื่องจากการลดลงของเอนไซม์บางชนิด และเป็น
ที่ชัดเจนว่า adipocytes เป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญอย่าง
มากในการควบคุมสมดุลของพลังงานในร่างกายและยัง
ส่งผลต่อระบบภูมิคุ้มกันด้วย adipocytes เก็บไขมันใน
รูปแบบของ triglyceride และ cholesterol ester ในรูป
แบบของหยดไขมันเมื่อมีการสร้างเพิ่มขึ้น และลดการ
ใช้ข้างต้นจึงทำให้ระดับ triglyceride สูงขึ้น^{3,9,10,11}

ความผิดปกติของระบบไขมันในร่างกายพบได้
บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการติดเชื้อเอชไอวีมาเป็นระยะเวลา
นาน ส่วนที่สังเกตเห็นได้อย่างชัดเจน คือการเปลี่ยนแปลง
ของการสะสมไขมันในร่างกาย (fat distribution)
พบว่า มีระดับไขมัน triglyceride สูง สัมพันธ์กับผู้ติดเชื้อ
เอชไอวีเป็นระยะเวลานานและในระยะท้ายของโรค
(advanced HIV) ซึ่งเกิดก่อนการได้รับยาต้านไวรัสเสีย
อีก นอกจากนี้ยังมีการเพิ่มขึ้นของการสร้าง very-low-
density lipoprotein (VLDL) และลดการกำจัดไขมันดัง
กล่าวลดลง ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงสาเหตุการเปลี่ยนแปลง
ดังกล่าว แต่คาดว่าอาจเกี่ยวข้องกับผลของการติดเชื้อ
ไวรัสเอชไอวีโดยตัวมันเอง การเปลี่ยนแปลงสารเคมี
บางชนิด เช่น cytokines รวมถึง IFN-alpha หรือการ
เพิ่มขึ้นของ apolipoprotein E ทำให้ metabolism ของ
ไขมันในร่างกายผิดปกติจากเดิมและกระตุ้นขบวนการ
atherosclerosis มีการศึกษาติดตามผู้ป่วยติดเชื้อดัง
กล่าวพบว่าช่วงที่มีการติดเชื้อเอชไอวีก่อนรับการรักษา
พบว่า ร่างกายผู้ป่วยมีระดับ HDL ลดลง ระดับ total
cholesterol และไขมัน LDL ต่ำเมื่อได้รับการรักษาด้วย
ยาต้านไวรัสไประยะหนึ่งพบว่าระดับ total cholesterol
และ ไขมัน LDL เพิ่มขึ้น แต่ระดับ HDL ยังคงต่ำอยู่

3. ความผิดปกติของไขมันอันเนื่องมาจากการรักษาผู้ป่วยเอชไอวี (Treatment-associated lipid disorder)¹²

ภาวะไขมันในเลือดสูงกำลังเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีที่รับยาต้านมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านอย่างมากโดยพบว่า มีไขมัน triglyceride, LDL สูง และ HDL ต่ำ ความรุนแรงของภาวะไขมันผิดปกติและลักษณะเฉพาะเจาะจงของลักษณะไขมัน (lipid profile) แตกต่างกันโดยยาต้านไวรัสในกลุ่มเดียวกันทำให้ไขมันในเลือดผู้ป่วยต่างกัน และมีความแตกต่างกันในคนละกลุ่มพบว่าผู้ป่วยที่กินยาต้านทุกคนไม่ได้มีภาวะไขมันในเลือดสูงทุกราย แสดงว่าปัจจัยของตัวผู้ป่วยเองก็เป็นบทบาทสำคัญที่จะทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูง

3.1 ยากลุ่ม Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)^{3,12,13} ได้แก่ abacavir, didanosine, emtricitabine (ไม่มีในประเทศไทย), lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine (ไม่มีในประเทศไทย), และ zidovudine ซึ่งผลของยากลุ่มนี้มีความแตกต่างกันอย่างหลากหลายไม่เป็นไปในแนวทางเดียวกัน ซึ่งอาจเป็นอะไรบางอย่างทำปฏิกิริยากัน เช่น stavudine ทำให้ total cholesterol, LDL-C และ triglyceride เพิ่มขึ้น ส่วน tenofovir พบว่า แทบจะไม่มีผลต่อระดับไขมันเมื่อเทียบกับยาในกลุ่ม NRTIs อื่น มีงานวิจัยของ Cheng และคณะ³ พบว่า หลังรับการรักษาที่ 24 สัปดาห์ระดับ Total cholesterol ลดลง 17.5 mg/dl ในกลุ่มที่ได้ tenofovir เมื่อเทียบกับยาหลอกลดลง 3.8 mg/dl ระดับ triglyceride ลดลง 24 mg/dl ใน tenofovir และในยาหลอกลดลง 3.4 mg/dl และเมื่อสลับกลุ่มผู้ป่วยซึ่งเดิมรับยาหลอกมารับยา tenofovir ที่สัปดาห์ที่ 24 ถึง 48 พบว่า total cholesterol ลดลง 12.1 mg/dl และ triglyceride ลดลง 22.0 mg/dl

3.2 ยากลุ่ม Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)^{3,12,13} ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ delavirdine, efavirenz และ nevirapine ประเทศไทยมีเพียง 2 ตัวหลังเท่านั้น โดยพบว่า efavirenz เพิ่ม HDL และ cholesterol

และมีข้อมูลเปรียบเทียบพบว่าผู้ได้รับ nevirapine มีการเพิ่ม triglyceride เล็กน้อย เพิ่ม HDL มากกว่ามากเมื่อเทียบกับผู้ได้รับ efavirenz

3.3 ยากลุ่ม Protease inhibitors (PIs)^{3,12,13} ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, saquinavir, darunavir, fosamprenavir, tipranavir (2 ตัวหลังยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย) โดยทั่วไปยากลุ่ม Protease inhibitor (PI) ทำให้ระดับ total cholesterol และ triglyceride เพิ่มขึ้นเคยมีรายงานว่าระดับ triglyceride สูงกว่า 1,000mg/dl ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดตับอ่อนอักเสบ³ รายงานว่าระดับ total ไขมัน Carr และคณะ cholesterol ที่สูงขึ้นมากกว่า 5.5 mmol/L ในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยาในกลุ่ม PI ถึงร้อยละ 58 เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับ PI เพิ่มขึ้นเพียง 11% และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา PI มี triglyceride เพิ่มขึ้นมากกว่า 2.0 mmol/L คิดเป็นร้อยละ 50 และเทียบกับผู้ไม่ได้ยากลุ่ม PI มี triglyceride เพิ่มขึ้นเพียง 22% และยังมีรายงานอื่นอีกของ Segerer และคณะ ทำการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยากลุ่ม PI มีระดับ total cholesterol เพิ่มขึ้น 15% และ triglyceride เพิ่มขึ้น 25% หลังได้รับยากลุ่ม PI 3 - 6 เดือน^{12,13} ยากลุ่ม PI แต่ละตัวมีคุณสมบัติแตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ตามภาวะไขมันผิดปกติอาจมีความแตกต่างกันจากการใช้ยาในกลุ่มนี้แต่ละตัว เช่น ritonavir ทำให้ triglyceride เพิ่มขึ้น¹⁴ อย่างมากพบว่า ผู้ที่ได้รับ fix-dose combination ของ lopinavir-ritonavir มีระดับ cholesterol เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 53 mg/dl และ triglyceride เพิ่มขึ้น 125 mg/dl ในขณะที่ indinavir ทำให้ LDL-C เพิ่มสูงขึ้น ส่วน amprenavir และ nelfinavir มีผลปานกลาง และสำหรับ atazanavir แทบจะไม่มีผลต่อระดับ total cholesterol และ triglyceride¹⁵ เลย ส่วน durunavir ซึ่งเป็นยาใหม่เพิ่ง approved และจำหน่ายในปี 2007 ยังต้องติดตามข้อมูลการในต่อไป

3.4 ยากลุ่มอื่น เช่น fusion (entry) inhibitors และ integrase inhibitors และ coreceptor antagonists มีข้อมูลน้อยซึ่งไม่กล่าวในที่นี้

การรักษาโรคติดเชื้อ HIV กับการเพิ่มความเสี่ยงด้านโรคหัวใจ^{16,17}

แม้ว่าตัวโรค HIV เอง และการได้รับยาต้านไวรัส จะมีความสัมพันธ์กับภาวะไขมันผิดปกติก็ตาม แต่ก็ไม่มีใครอธิบายได้อย่างชัดเจนว่าสิ่งนี้อาจจะเกี่ยวข้องกันและนำไปสู่การเกิดโรคหัวใจได้หรือไม่ เนื่องจากธรรมชาติของโรคหัวใจนั้นการที่โรคจะดำเนินไปจนเกิดลักษณะอาการของโรคหัวใจต้องใช้เวลามากกว่าจะเกิดโรค แม้เรารู้ว่าการรักษา HIV มีความสัมพันธ์กับการทำให้ภาวะไขมันผิดปกติ แต่ก็ยากที่จะระบุได้ชัดเจนว่าเกี่ยวข้องกับโรคหัวใจ ตัวอย่างการศึกษาของ Kaiser³ มีกลุ่มผู้ป่วย ติดเชื้อ HIV มีอัตราการเกิดทั้งโรคหัวใจ และกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดมากกว่า 5,000 ราย ซึ่งมีความสำคัญทางสถิติอย่างมาก ในช่วงการศึกษา ระยะเวลา 3 ปี 2001 – 2004 พบว่าในจำนวนนี้ ร้อยละ 22 ผู้ป่วยเริ่มได้รับยาต้านไขมัน และร้อยละ 27 ได้ยาต้านไวรัสในสูตรที่ประกอบด้วย atazanavir ทำให้มีการใช้ยา stavudine ลดลงจาก 48% เป็น 17%

อย่างไรก็ดีพบว่าการมีภาวะไขมันในเลือดสูง เป็นเวลานานในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีสัมพันธ์กับการมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิด atherosclerosis และเส้นเลือดหัวใจขาดเลือดได้^{16,17} ตัวอย่างจากการศึกษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี และผู้ป่วยเอดส์กว่า 23,000 ราย ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1999 ใน the D.A.D. Study¹⁷ ซึ่งมีผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับ และผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสแล้ว โดยผู้ที่ได้รับยาต้าน ได้รับ NRTI 82%, NNRTI 35%, PI 69% พบว่าผู้ป่วย 42% มีภาวะไขมันสูง 23% มีภาวะ lipoatrophy และมีผู้ป่วย 277 ราย เกิด myocardial infarction โดยเสียชีวิตถึง 79% การเกิด myocardial infarction สัมพันธ์กับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส โดยมี relative risk 1.94 เท่า เมื่อรับยาต้าน มากกว่า 1-2 ปี และเพิ่มขึ้นเป็น 4.38 เท่า เมื่อรับยาต้านมานานกว่า 6 ปี

การประเมินผู้ป่วย^{6,7,12,13}

การจัดระดับความเสี่ยงของผู้ป่วยเป็นสิ่งที่ต้องทำสิ่งแรกที่ต้องประเมินคือตรวจ fasting lipoprotein profile ของผู้ป่วยโดยอดอาหาร 12 ชั่วโมงเพื่อตรวจไขมันอันประกอบด้วย total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol และ triglyceride เมื่อทราบค่าของ lipid profiles แล้วควรมานำมาจัดแบ่งตามระดับความเสี่ยงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เกณฑ์ตัดสินภาวะของระดับไขมันในเลือดผิดปกติ^{6,7}

ระดับไขมัน (mg/dl)	ความหมายทางคลินิก
LDL cholesterol	
< 100	เหมาะสม
100 – 129	เกือบเหมาะสม (ยอมรับได้)
130 – 159	ก้ำกึ่ง (เกือบสูง)
160 – 189	สูง
≥ 190	สูงมาก
Total cholesterol	
< 200	เหมาะสม
200 – 239	ก้ำกึ่ง
≥ 240	สูง
HDL cholesterol	
< 40	ต่ำ
≥ 60	สูง
Triglyceride	
< 150	เหมาะสม
150 – 199	ก้ำกึ่ง
200 – 499	สูง
≥ 500	สูงมาก

เมื่อประเมินความเสี่ยงโดยดูระดับไขมันแล้วยังต้องสืบค้นหาปัจจัยเสี่ยงด้านอื่น ๆ นอกจากพิจารณา ระดับ LDL-C เพื่อค้นหาบุคคลที่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ต่อการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือด ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ นอกจากระดับ LDL-C ที่ต้องนำมาพิจารณาเป้าหมายการรักษา^{6,7,13}

1. การสูบบุหรี่
2. โรคความดันโลหิตสูง (วัดความดัน $\geq 140/90$ มิลลิเมตร/ปรอท หรือได้ยาลดความดันอยู่แล้ว)
3. HDL-cholesterol ต่ำกว่า 40 mg/dl*
4. มีประวัติโรคหลอดเลือดโคโรนารีในญาติสายตรงเพศชายที่อายุก่อน 55 ปีหรือเพศหญิงก่อนอายุ 65 ปี
5. อายุ(เพศชายอายุตั้งแต่ 45 ปี ขึ้นไป เพศหญิง อายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไป)

หมายเหตุ เบาหวานไม่ได้นำมาแสดงไว้เนื่องจากถือว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญมีน้ำหนักมากกว่าถ้ามีโรคเบาหวานถือว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในอนาคตเท่ากับผู้ที่โรคหลอดเลือดหัวใจอยู่แล้ว เรียกว่า

Coronary Heart Disease risk equivalent (CHD risk equivalent)

*ถ้า HDL-cholesterol ≥ 60 mg/dl ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงลบถ้ามีให้นำมาหักลบปัจจัยเสี่ยงข้ออื่นออกได้ 1 ข้อจากปัจจัยเสี่ยงทั้งหมด 5 ข้อ

ตารางที่ 3 แบ่งกลุ่มความเสี่ยง 3 กลุ่ม และกำหนดเป้าหมาย LDL-cholesterol ในการรักษา^{7,13}

ระดับความเสี่ยง	ระดับ LDL-cholesterol (mg/dl)		
	LDL-C เป้าหมาย	ระดับ LDL ที่เริ่มให้การรักษาด้วยปรับพฤติกรรม	ระดับ LDL-C ที่พิจารณาให้การรักษาด้วยยา
CHD และ CHD risk equivalents	< 100	≥ 100	≥ 100
Multiple risk factors (ตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป)			
:10 - year risk of 10% - 20%	< 130	≥ 130	≥ 130
:10 - year risk of < 10%	< 130	≥ 130	≥ 160
0 - 1 risk factor (ไม่เกิน 1 ข้อ)	< 160	≥ 160	≥ 190

เมื่อพิจารณาทั้ง 2 ตารางแล้วจะจัดแบ่งผู้ป่วยตามความเสี่ยงตามการนับปัจจัยเสี่ยงออกเป็น 3 ระดับ ซึ่งในแต่ละระดับจะมี LDL-cholesterol เป้าหมายที่ต้องรักษาต่างกันไปตามตารางที่ 3 ผู้ที่มีระดับความเสี่ยงสูงที่สุด คือผู้ที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease, CHD) และ CHD risk equivalents ซึ่งหมายถึง เสี่ยงต่อการเกิด coronary events ที่สำคัญเทียบเท่าผู้ป่วย CHD ประกอบด้วย⁷

1. ผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดแข็ง (atherosclerotic disease) รูปแบบอื่นอยู่แล้ว ได้แก่ peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, และ symptomatic carotid artery disease)
2. ผู้ป่วยโรคเบาหวาน
3. มีปัจจัยเสี่ยงที่นำมาคำนวณแล้วมีความ

เสี่ยงในการเกิด CHD ใน 10 ปี ช่างหน้ามากกว่า ร้อยละ 20 % (10-year risk for CHD > 20%)

การประเมินความเสี่ยงเพื่อหาความเสี่ยงในการเกิด CHD ใน 10 ปีข้างหน้า^{7,13} (10-year risk) ทำได้โดยใช้ Framingham risk scoring ซึ่งสามารถหาข้อมูลได้จาก internet (<http://hin.nhlbi.nih.gov/atpiii/calculator.asp>) จะเห็นว่าเมื่อพิจารณาจากปัจจัยเสี่ยงหากมีความเสี่ยงเกินร้อยละ 20 ในเวลา 10 ปีจะถือว่ามีความเสี่ยงสูงสุดต้องรักษาให้ LDL-cholesterol ลงมาต่ำกว่า 100 mg/dl ถ้าหากความเสี่ยงต่ำกว่าร้อยละ 20 จะจัดอยู่ในกลุ่มที่ 2 ซึ่งต้องรักษาให้ LDL-cholesterol ลงมาต่ำกว่า 130 mg/dl และหากความเสี่ยงต่ำ หรือ ระดับความเสี่ยงต่อ CHD ในเวลา 10 ปีต่ำกว่า ร้อยละ 10 จึงรักษาให้ LDL-cholesterol ลงต่ำกว่า 160 mg/dl ก็พอ^{7,13}

ผู้ป่วยที่มี LDL-C สูงหรือไขมันในเลือดสูงในรูปแบบอื่นๆ ควรจะได้รับการประเมินทางคลินิกหรือทางห้องปฏิบัติการเพื่อดูว่ามีโรคที่อาจทำให้ไขมันในเลือดสูงผิดปกติ (Secondary dyslipidemia) อยู่หรือไม่ก่อนจะเริ่มให้ยาลดระดับไขมันในเลือดสาเหตุของ secondary hyperlipidemia ได้แก่

1. เบาหวาน
2. ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อยผิดปกติ (hypothyroidism)
3. โรคตับอุดกั้น (Obstructive liver disease)
4. โรคไตวายเรื้อรัง (Chronic renal failure)
5. รับประทานที่เพิ่ม LDL-cholesterol และลด HDL-cholesterol (ได้แก่ progestin, anabolic steroids, และ corticosteroids)

เมื่อกำจัดสาเหตุของ secondary hyperlipidemia ออกไปได้หรือได้รับการรักษาที่เหมาะสมแล้วเป้าหมายของการให้ LDL-lowering therapy เพื่อเป็น primary prevention จะถูกกำหนดขึ้นมาจากกลุ่มความเสี่ยงของผู้ป่วยรายนั้นๆ ดังตารางที่ 3

แนวทางการดูแลรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในผู้ป่วยเอชไอวี

1. อาหาร และการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการดำเนินชีวิต^{6,7,12,13}

ผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดสูงทุกรายควรได้รับคำแนะนำในการปฏิบัติตัวในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการดำเนินชีวิตจากแบบแผนเดิมที่ให้ผลในการรักษา (Therapeutic lifestyle change; TLC) กับผู้ป่วยทุกราย โดยมีหัวข้อสำคัญๆ ดังนี้

1. ลดการรับประทานไขมันอิ่มตัว (saturated fats) ให้น้อยกว่าร้อยละ 7 ของปริมาณแคลอรีรวมต่อวันและลดการรับประทาน cholesterol ให้เหลือน้อยกว่าวันละ 200 มิลลิกรัม สำหรับ polyunsaturated fat และ monounsaturated fat ให้รับประทานได้ไม่เกินร้อยละ 10 และ 20 ของปริมาณแคลอรีรวมตามลำดับ การรับประทาน unsaturated fat จะช่วยลด triglyceride และ

เพิ่ม HDL-cholesterol ได้

2. เลือกรับประทานอาหาร carbohydrate วันละไม่เกินร้อยละ 60 ของปริมาณแคลอรีรวม และให้เลือกรับประทานผัก และผลไม้ และอาหารพวก fiber ให้มากขึ้น (วันละ 20- 30 กรัม)

3. ลดน้ำหนักตัวในผู้ที่น้ำหนักมากเกินไปให้น้ำหนักตัวอยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน

4. เพิ่มการออกกำลังกายโดยเริ่มออกกำลังกายอย่างน้อย และค่อยๆ เพิ่มขึ้นควรออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมออย่างน้อย 3 ครั้ง/สัปดาห์ ระยะเวลาานพอ (30 - 45 นาที) ความหนักของการออกกำลังกายพอเหมาะ ทุกครั้งต้องมีการอุ่นเครื่อง (warm up) ก่อน และผ่อนคลาย (cool down) หลังการออกกำลังกาย

พบว่า การควบคุมอาหาร และออกกำลังกายในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีสามารถลดระดับ cholesterol ได้ 5-15% และลด triglyceride ได้ 21%²⁵

2. การปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัส^{3,12,13}

เนื่องจากสาเหตุของภาวะไขมันในเลือดผิดปกติจากยาต้านไวรัสส่วนใหญ่มาจากสูตรยากุ่ม PI (ยกเว้น atazanavir) ซึ่งมีการเพิ่มขึ้นของ LDL, cholesterol และ triglyceride โดย พบว่า lopinavir/ritonavir > nelfinavir, amprenavir > indinavir, saquinavir > atazanavir และยาในกลุ่ม NNRTIs โดยพบว่า efavirenze มีการเพิ่มขึ้นของ HDL และ triglyceride ซึ่งในระยะยาว efvirenze มีผล มากกว่า nevirapine แต่โดยรวมยากุ่ม NNRTIs มีผลต่อไขมันน้อยกว่ายากุ่ม PI สำหรับยากุ่ม NRTIs พบว่า stavudine ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ triglyceride และอาจมีการเพิ่มขึ้นของ LDL และ cholesterol ด้วย โดย stavudine > zidovudine > tenofovir ดังนั้นการเริ่มต้นเลือกยาต้านไวรัสอาจเลือกใช้สูตรยาต้านที่มีผลน้อยต่อระดับไขมัน โดยเลือกยาที่ไม่ใช่กลุ่ม PI (ยกเว้น atazanavir) และ stavudine ส่วนในรายที่เคยรับยาเดิม และมีผลข้างเคียงต่อระดับไขมันในเลือดอาจพิจารณาเลือกยาที่ผลต่อระดับไขมันน้อยโดยทั้งนี้ต้องพิจารณาถึงประสิทธิภาพของยาดังกล่าวที่ยังต้องสามารถให้ผลการรักษาโดยกดระดับไวรัสในเลือดให้ยังคงน้อยกว่า

50 copies/mL เช่น atazanavir ซึ่งสามารถใช้แบบ unboosted PI ในขนาด 400 mg ต่อวัน หรือ boosted PI atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg ต่อวัน ร่วมกับ non-thymidine analogue NRTI การศึกษาผู้ป่วย 255 รายที่ได้รับ ritonavir-boosted PI regimen อื่นๆ แล้ว เปลี่ยนมาเป็น ritonavir-boosted atazanavir ทำให้ triglyceride ลดลง 43% และ non-high density lipoprotein (non-HDL) cholesterol ลดลง 24% เมื่อเปลี่ยนยามาครบ 12 เดือน¹⁸ ในการศึกษาอีกกลุ่มหนึ่ง เปรียบเทียบผู้ป่วย 119 ราย ที่ใช้ PI กลุ่มอื่นเหมือนกับผู้ป่วย 127 ราย ที่เปลี่ยนมาใช้ unboosted atazanavir เมื่อครบ 12 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ atazanavir มี low density lipoprotein (LDL) cholesterol ลดลง 15% และ triglyceride ลดลง 34.6%¹⁹ ตัวอย่างสำหรับ ประเทศไทยซึ่งมีข้อจำกัดของงบประมาณการใช้ยาสูตรพื้นฐานคือ GPO- vir (ซึ่งประกอบด้วย lamivudine-stavudine-nevirapine) สำหรับรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี และเอดส์เป็นยาที่มีประสิทธิภาพมาก และผลข้างเคียงน้อยเมื่อผู้ป่วยเริ่มอาการดีขึ้น แข็งแรงขึ้น ตรวจระดับไวรัสในเลือดน้อยกว่า 50 copies/mL อาจพิจารณาเปลี่ยนยาเป็น GPO-Z (ซึ่งประกอบด้วย lamivudine-

zidovudine-nevirapine) เพื่อลดผลข้างเคียงต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติอันเนื่องมาจาก stavudine

3. การใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด

หลังจากได้ขจัดสาเหตุของระดับไขมันในเลือดสูงรวมทั้งให้การรักษาโดยการควบคุมอาหาร และการออกกำลังกายเป็นระยะเวลา 3 - 6 เดือนแล้วหากพิจารณาปรับสูตรยาต้านไวรัส หรือบางรายไม่สามารถปรับเปลี่ยนสูตรยาได้ด้วยเหตุผลบางอย่าง และระดับไขมันในเลือดยังสูงเกินเป้าหมายที่กำหนดไว้จึงพิจารณาใช้ยาเพื่อลดความผิดปกติของระดับไขมัน

แนวทางการเลือกใช้ยาที่เหมาะสมนั้นต้องพิจารณาชนิดและความรุนแรงของระดับไขมันที่ผิดปกติในเลือดโดย NCEP ATP III เน้นการลดระดับ LDL-cholesterol เป็นอันดับแรกกรณีที่มีไขมัน triglyceride น้อยกว่า 400 mg/dl หาก triglyceride สูงกว่า 400 mg/dl จึงค่อยพิจารณาการรักษา triglyceride เป็นอันดับแรก และอาจพิจารณาใช้ยา fibrates หรือ niacin ร่วมกับยา statins เนื่องจากมีการศึกษาทางคลินิกสนับสนุนว่า ยาทั้งสองช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิด CHD ได้เมื่อใช้ร่วมกับ statins แนวทางการเลือกใช้ยาแสดงไว้ในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 การเลือกใช้ยาเพื่อลดระดับไขมันในเลือดตามรูปแบบไขมันที่ผิดปกติ⁷

ชนิดและระดับไขมันสูงในเลือด			กลุ่มยาที่เลือกใช้	ยากลุ่มที่อาจใช้ทดแทนได้
LDL-C	TC	TG		
130 - 190 mg/dl	200 - 400 mg/dl	ปกติ	- Statins - Bile acid sequestrant - Nicotinic acid	- Fibrates - Nicotinic acid analogue - Probuocol
		สูงไม่เกิน 400 mg/dl	- Statins +_Fibrates - Nicotinic acid	- Fibrates - Nicotinic acid analogue
		สูงเกิน 400 mg/dl	- Fibrates +_Statins - Nicotinic acid +_Statins	- Nicotinic acid analogue ± Statins - Fish oil concentrate ± Statins
เกิน 190 mg/dl	เกิน 400 mg/ dl	ปกติ	- Statins +_Bile acid sequestrant	- Statins ± Probuocol
		เกิน 200 mg/dl	- Statins +_Fibrates - Statins +_Nicotinic acid	- Statins ± Nicotinic acid analogue
ต่ำกว่า /เท่ากับ 130 mg/dl	ต่ำกว่า /เท่ากับ 200 mg/dl	สูงเกิน 400 mg/dl	- Fibrates - Nicotinic acid	- Nicotinic acid analogue

หมายถึง ใช้กลุ่มใดกลุ่มหนึ่งโดยเลือกกลุ่มหน้าเป็นหลัก หรือใช้ร่วมกัน
ตารางที่ 5 ผลของยาต่อระดับไขมันชนิดต่างๆ²⁵

ยา	ผลต่อระดับไขมันชนิดต่างๆ	ผลข้างเคียง	ข้อห้ามใช้	ผลการศึกษาทางคลินิก
กลุ่ม HMG-CoA Reductase inhibitors (statins)	LDL-C ลดลง 18-55% HDL-C เพิ่มขึ้น 5-15% TG ลดลง 7-30%	- Myopathy - เพิ่ม liver enzyme	Absolute: active หรือ chronic liver disease Relative: ระวังการใช้กับยาที่ยับยั้ง CYP 450	ลดอัตราการเกิด coronary events, การตายจาก CHD, การทำ coronary procedure, stroke และการตายจากทุกสาเหตุ
กลุ่ม Bile acid sequestrants	LDL-C ลดลง 15-30% HDL-C เพิ่มขึ้น 3-5% TG: ไม่เปลี่ยนแปลง หรือ เพิ่มขึ้น	- ระบายเคืองระบบทางเดินอาหาร - ท้องผูก - ลดการดูดซึมยาบางตัว	Absolute: dysbetalipoproteinaemia TG > 400 mg/dl Relative: TG > 200 mg/dl	ลดอัตราการเกิด major coronary events และการตายจาก CHD
Nicotinic acid	LDL-C ลดลง 5-25% HDL-C เพิ่มขึ้น 15-35% TG ลดลง 20-50%	- อาการงูวาบและแดงตามผิวหนัง - ยูริคในเลือดสูงหรือเกาต์ - อาการผิดปกติระบบย่อยอาหาร - เกิดพิษต่อตับ	Absolute: โรคตับเรื้อรัง โรคเกาต์ Relative: เบาหวาน ยูริคในเลือดสูง ผลกระทบเฉพาะอาหาร	ลด major coronary events และอาจลดการตาย
กลุ่ม Fibric acids	LDL-C ลดลง 5-20% (อาจเพิ่มขึ้นได้ในผู้ป่วยที่มี TG สูง)	- อาการ dyspepsia - นิ่วในถุงน้ำดี	Absolute: โรคไตและโรคตับ	ลด major coronary events
Ezetimibe	LDL-C ลดลง 18-20% HDL-C เพิ่มขึ้น 1-2% TG ลดลง 7-9%	Hypersensitivity reaction Myalgia	None	ยังไม่มีการรายงานผลของ coronary events หรือ mortality

ปัจจุบันยาลดไขมันที่ใช้มีหลายกลุ่ม ดังตารางที่ 5 การใช้ยาที่เหมาะสมต้องพิจารณาถึงผลต่อระดับไขมันชนิดต่างๆ ผลข้างเคียงของยาแต่ละชนิด และข้อห้ามใช้ต่างๆ ยาที่ใช้ทั่วไปขณะนี้ มี 5 กลุ่ม ดังตารางที่ 5

1. HMG CoA reductase inhibitors หรือ statins เป็นยาควบคุมระดับไขมันในเลือดที่ใช้กันบ่อยมากที่สุดเนื่องจากมีประสิทธิภาพดีและผลข้างเคียงน้อยยากกลุ่มนี้ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมี 5 ชนิด ได้แก่ fluvastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin และ rosuvastatin ใช้ในการลดระดับ LDL-C ได้ 50% และ triglyceride

ได้ 25% ขึ้นอยู่กับขนาดของการรักษา กลุ่ม statin มักใช้เป็นตัวแรกในการรักษา isolated hypercholesterolemia หรือมีระดับ LDL-C สูงร่วมกับ triglyceride 200-500 mg/dl อาการข้างเคียงพบได้บ่อยสำหรับ myopathy พบได้น้อยยาลดไขมัน statin ถูก metabolize โดย cytochrome P450 ดังนั้นหากใช้ร่วมกับยาที่ยับยั้ง cytochrome P450^{12,20} เช่นยาด้านไวรัสบางตัวในกลุ่ม PI จะทำให้เพิ่มระดับของ statin ในเลือดทำให้เกิดผลข้างเคียงง่ายขึ้น¹² พบว่าใช้ saquinavir/ritonavir ร่วมกับ simvastatin ในอาสาสมัครปกติทำให้ระดับ statin เพิ่มขึ้นในเลือดถึง 30 เท่า จึง

ควรเริ่มด้วยขนาดยาน้อยๆ ก่อน พบว่า fluvastatin, rosuvastatin และ pravastatin มีผลต่อ cytochrome P 450 น้อยกว่า simvastatin มาก และมีการใช้ rosuvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัมในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 16 ราย ที่ได้ยาต้านกลุ่ม PI เป็นหลักติดตามนาน 24 สัปดาห์ พบว่ามีระดับไขมัน cholesterol และ triglyceride ลดลง 21.7 และ 30.1 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ²⁴

2. Fibric acid derivatives หรือ fibrates เป็นยาที่ลดระดับ triglyceride ได้ 41%-50%¹² และลด LDL ได้ 22-25% ได้แก่ gemfibrozil, fenofibrate, bezafibrate ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ อาการระบบทางเดินอาหารใช้เป็นครั้งแรกในผู้มี isolated hypertriglyceridemia²⁰ ปัจจุบันพบว่ามีการใช้ยาลดไขมันร่วมกันระหว่าง statin และ fibrate ในการลดระดับไขมันในผู้ป่วยเอชไอวีพบว่าผลการลดระดับไขมันดีกว่าใช้ตัวเดียวแต่อาจพบพิษต่อตับ และกล้ามเนื้ออักเสบเพิ่มขึ้นและนำไปสู่การเกิด rhabdomyolysis หากใช้ร่วมกับยากลุ่ม statins จึงต้องติดตามการทำงานของตับ และ creatine kinase เป็นระยะ

3. Niacin หรือ nicotinic acid สามารถลดระดับ LDL-C, triglyceride และเพิ่ม HDL ได้พอสมควรแต่ผลข้างเคียงจากการใช้ยาก่อนข้างมากที่สุดคือ อาการแดงและร้อนวูบวาบ (flushing) รวมทั้งอาการคัน (itching) ของผิวหนังซึ่งมักทำให้ผู้ป่วยหยุดยา นอกจากนี้อาจทำให้เกิด insulin resistance, การทำงานของตับผิดปกติ และ hyperuricemia ซึ่งทำให้เกิดโรคเกาต์กำเริบได้^{21,22} มีรายงานใช้ extended release-niacin ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีไขมันในเลือดสูงเป็นเวลา 12 สัปดาห์พบว่าสามารถ ลด cholesterol 14%, triglyceride 20%-34%²³ และใช้ acipimox ซึ่งเป็น nicotinic acid analog ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มี hypertriglyceridemia ลดได้ 20% อย่างไรก็ตามผลการศึกษาดังกล่าวทางคลินิกน้อยกว่ายากลุ่ม statins อีกทั้งผลไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเกิดขึ้นค่อนข้างมากจึงทำให้ nicotinic acid มักถูกใช้เป็นยาเสริมมากกว่าการใช้เป็นยาเดี่ยว

4. Bile acid binding resins หรือ bile acid sequestrants เช่น cholestyramine, colestipol, colesevelam

ยากลุ่มนี้ลดระดับ cholesterol โดยจับกับ bile acid ในลำไส้และยับยั้งการดูดซึมกลับของ bile acid ที่ distal ileum ผลข้างเคียง ได้แก่ อาการระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องผูก ท้องเฟ้อ ปวดท้อง และแน่นท้อง ข้อมูลการใช้ในผู้ป่วยเอชไอวีมีน้อยผู้ป่วยที่ได้รับยา statins ในขนาดที่เหมาะสมแล้วยังไม่สามารถลด LDL-C ลงมายังระดับเป้าหมายได้อาจพิจารณาใช้ยากลุ่มนี้ร่วมกับ statins ซึ่งทำให้ลด LDL-C ลงได้อีก 10 - 15% และในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา statins ได้ยากลุ่มนี้เป็นอีกทางเลือกที่ใช้แทนได้

5. ยากลุ่มอื่นๆ ได้แก่ Cholesterol absorption inhibitor หรือ ezetimibe Ezetimibe ลดระดับ LDL-C โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึม cholesterol ในลำไส้เล็ก¹² ขบวนการเมตาบอลิซึมไม่ผ่าน CYP3A4 ใช้เป็นยาเดี่ยวในการลดระดับไขมันได้ประมาณ 15-20% และอาจมีประโยชน์ในผู้ที่ไม่สามารถใช้ statin ได้²² มีการใช้ ezetimibe ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้ statin แล้วยังไม่ได้ระดับไขมันตามเกณฑ์ NCEP ATP III พบว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจในการลดระดับไขมัน และเมื่อให้ ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม statins จะลด LDL-C ลงได้เพิ่มขึ้น ร้อยละ 10 - 20% มีความปลอดภัยต่อการใช้ยา และไม่มีปัญหาเรื่องปฏิกิริยากันระหว่างยา อย่างไรก็ตามยังไม่มียาฐานที่ตีพิมพ์ถึงผลในการลด CHD หรือ coronary events จากการใช้ ezetimibe ดังนั้นควรเลือกใช้ยากลุ่มอื่นที่มีข้อมูลมากกว่าก่อน¹² ส่วน fish oils (omega-3 fatty acid) ช่วยลดระดับ triglyceride 50% เพิ่ม HDL 20% ยังไม่มีรายงานการใช้มากนักในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี แนวทางการเลือกใช้ยาลดไขมันสำหรับการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในผู้ป่วยเอชไอวี ดังตารางที่ 6^{12,13}

1. ระดับ LDL-C สูง หรือมีระดับ non-HDL-C ในผู้ป่วยที่มีระดับ triglyceride 200 - 500 mg/dl เลือกใช้ยากลุ่ม statin (โดยเริ่มยา pravastatin 20 - 40 มิลลิกรัม, หรือ atorvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง) โดยระวังเรื่องการทำปฏิกิริยาระหว่างยาดังกล่าวคือ fibrate (gemfibrozil 600 มิลลิกรัม 2 ครั้ง/วัน)

2. ระดับ triglyceride > 500 mg/dl ควรเลือก
คือ gemfibrozil 600 มิลลิกรัมให้ก่อนอาหารครึ่งชั่วโมง
ตารางที่ 6 คำแนะนำในการเลือกใช้ยาลดไขมันในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส^{12,13}

ความผิดปกติของไขมัน	การรักษา		คำแนะนำ
	ยาหลัก	ยารอง	
มีระดับ LDL-C สูง หรือ Non-HDL-C สูงร่วมกับ Triglyceride 200-500 mg/dl	statin	fibrate หรือ niacin	เริ่มขนาดต่ำและค่อยปรับเพิ่มขนาดยาหากใช้ร่วมกับ CYP3A4 inhibitors (PI) ใช้ pravastatin 20-40 มิลลิกรัม/วัน หรือ atorvastatin 10 มิลลิกรัม/วัน, Fibrate อาจเพิ่ม LDL-C, niacin อาจทำให้ภาวะ ต้ออินซูลินแยลง, การใช้ statin ร่วมกับ fibrate เพิ่ม ความเสี่ยงเกิด rhabdomyolysis
Triglyceride ≥ 500 mg/dl	fibrate	niacin หรือ fish oil	ใช้ลด triglyceride เป็นเป้าหมายหลัก การเกิด ปฏิกริยากับ fibrate น้อย, gemfibrozil 600 มิลลิกรัม 2 ครั้ง/วัน ,fenofibrate 54-160 มิลลิกรัม/วัน

เมื่อ LDL-C อยู่ในระดับเป้าหมายแล้วโดย ระดับ triglyceride อยู่ในช่วง 150-199 mg/dl ยังไม่ จำเป็นต้องได้รับยาเพิ่มควรแนะนำให้ผู้ป่วยคุม น้ำหนัก ออก กำลังกายเพิ่มขึ้น แต่หากระดับ triglyceride อยู่ในช่วง 200 - 499 mg/dl ให้ตั้ง non HDL-C ขึ้นเป็นเป้าหมายต่อไป ของการรักษาโดยเน้นให้ผู้ป่วยคุม น้ำหนัก และออกกำลัง กายเพิ่มขึ้นพร้อมทั้งพิจารณาการใช้ซึ่งกระทำได้ 2 วิธี คือ 1) เพิ่มขนาดยา statins ที่ใช้อยู่แล้ว หรือ 2) เริ่มยากลุ่ม fibrates หรือ niacin เพื่อช่วยลด non HDL-C ให้ต่ำลง เนื่องจากยาทั้งสองจะลด triglyceride พร้อมทั้งเพิ่ม HDL-C ด้วย ดังนั้น non HDL-C จะลดลงได้ดี

ในบางครั้งเมื่อตรวจระดับไขมันในเลือดอาจ พบผู้ป่วยมีระดับ triglyceride สูงกว่า 500 mg/dl ซึ่ง ภาวะนี้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบ เฉียบพลัน (acute pancreatitis) จึงแนะนำให้ลดระดับ triglyceride ลงมาจนน้อยกว่า 500 mg/dl ก่อนซึ่งการ รักษาประกอบด้วยกำกัดอาหารให้มีไขมันต่ำ (ไม่เกิน ร้อยละ 15% ของ ปริมาณพลังงานทั้งหมดต่อวัน) ลดน้ำหนัก เพิ่มการออกกำลังกาย และใช้ยาลดระดับ triglyceride เช่น ยากลุ่ม fibrates หรือ nicotinic acid จนเมื่อระดับ triglyceride ลดลงมาน้อยกว่า 500 mg/dl จึงกลับมารักษา ภาวะไขมันในเลือดสูงโดยยึด LDL-C เป็นเป้าหมายแรก

ของการรักษาตามปกติเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด CHD การติดตามการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันผิดปกติใน เลือด¹³

ก่อนที่จะให้ยาลดระดับไขมันในเลือดควรตรวจ การทำงานของตับและไตก่อน ถ้าระดับ transaminase (AST, ALT) มีค่ามากกว่า 3 เท่าของเกณฑ์สูงสุดของค่า ปกติ (upper limit of normal) ไม่ควรใช้ยาในกลุ่ม statins และ fibrates สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม statins และมี ค่า liver transaminase สูงขึ้นแต่ไม่เกิน 3 เท่าของค่า สูงสุดของระดับปกติอาจพิจารณาให้ยาต่อ แต่ต้องตรวจ ยืนยันผลและติดตาม liver transaminases เป็นระยะ จนกว่าจะลดลงจนเป็นปกติแต่หากระดับเอ็นไซม์สูง มากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของระดับปกติแนะนำให้หยุด ยาจนกว่าระดับเอ็นไซม์จะลดลงสู่ปกติจากนั้นอาจพิจารณา ให้ยาเดิมหรือลองเปลี่ยนเป็นยาตัวอื่นในกลุ่มเดียวกัน

ถ้าระดับ creatinine มีมากกว่า 2.0 mg/dl ควร ลดขนาดยาในกลุ่ม fibrates ลงเนื่องจากยาในกลุ่มดังกล่าว ขับออกทางไต หากระดับ creatinine มีค่ามากกว่า 4 mg/dl แนะนำว่าไม่ควรใช้ยาในกลุ่ม fibrates การติดตามระดับ ไขมันในเลือดหลังการรักษา ควรทำหลังให้การรักษ แล้วประมาณ 6 - 12 สัปดาห์ต่อจากนั้นควรได้รับการ

ตรวจระดับไขมันในเลือดทุก 3 - 6 เดือนตามความเหมาะสมหากมีอาการ ปวดเมื่อย ตึง หรืออ่อนแรงของกล้ามเนื้อ (myalgia) ควรตรวจระดับ creatinine phosphokinase (CPK) ด้วย ถ้ามีค่ามากกว่า 10 เท่า บ่งชี้ว่าเกิด myopathy อาจมีการสูงขึ้นของระดับ creatinine ในกระแสเลือด และพบปัสสาวะมีสีเข้มขึ้นจากการมี myoglobin สูงในปัสสาวะเป็น rhabdomyolysis จำเป็นต้องหยุดยาทันทีพร้อมกับรับผู้ป่วยเข้ารักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากอาจเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและเสียชีวิตได้

ในกรณีที่ต้องใช้ statin ร่วมกับ fibrate ผู้ป่วยควรมีการทำงานของตับ และไตที่อยู่ในเกณฑ์ปกติ และควรติดตามระดับ transaminases และ CPK เป็นระยะเนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อ การเกิด rhabdomyolysis และ hepatitis ได้¹³

หากใช้ยากลุ่ม PI ร่วมกับ statin ควรระวังการใช้ยาที่ต้องผ่าน cytochrome P 450 เช่น ยากลุ่ม PI กับ simvastatin อาจเพิ่มระดับยา statin ในเลือดได้ 30 เท่า เมื่อเรียงลำดับพบว่า simvastatin > atorvastatin > fluvastatin > pravastatin ส่วน rosuvastatin ข้อมูลการใช้ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีไขมันในเลือดสูงยังน้อยอยู่ต้องติดตามในระยะยาวต่อไป

สำหรับประเทศไทยซึ่งมีนโยบายการเข้าถึงบริการด้านการรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ภายใต้โครงการประกันสุขภาพพื้นฐาน (30 บาท ช่วยคนไทยห่างไกลโรค โครงการรับยาต้านไวรัสใน NAP) ซึ่งผู้ป่วยสามารถได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีตามแนวทางการรักษาเบื้องต้นและสามารถรับการตรวจเลือดเพื่อติดตามระดับภูมิคุ้มกัน CD4 และปริมาณไวรัสในเลือดเป็นระยะ รวมถึงยังได้รับการตรวจสุขภาพเพื่อประเมินระดับน้ำตาล การทำงานของไต การทำงานตับ และระดับไขมันในร่างกายภายใต้การสนับสนุนงบประมาณจำกัดแนวทางการเลือกใช้ยาลดไขมันในกลุ่ม statins ได้รับการสนับสนุนเพียง simvastatin เท่านั้นส่วนยา กลุ่ม fibrates ได้รับการสนับสนุนเป็น gemfibrozil และ fenofibrate

สรุป

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมักพบในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาเป็นเวลานานระยะหนึ่งเป็นภาวะที่พบบ่อยขึ้นในการดูแลรักษาในปัจจุบันซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดความเสียด้านโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นแนวโน้มพบในผู้ที่มีภาวะไขมันสูงมาก่อน และชนิดของยาต้านไวรัสเอชไอวีโดยเฉพาะการได้รับยา stavudine และ ยากลุ่ม PI แนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติก็เหมือนกับผู้ป่วยทั่วไปที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงโดยยึดตามแนวทางการรักษาตามคำแนะนำของ NCEP ATP III โดยการประเมิน cardiac risk factors แนะนำ lifestyle modifications เช่น คุมอาหาร ออกกำลังกาย การควบคุมน้ำหนักตัว นอกจากนี้ต้องควบคุมดูแลรักษาโรคร่วมอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับภาวะไขมันในเลือดผิดปกติการปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านอย่างเหมาะสมโดยไม่กระทบต่อผลของระดับไวรัสในเลือด และการเลือกใช้ยาลดไขมันซึ่งระมัดระวังเรื่องการทำปฏิกิริยากันระหว่างยา

เอกสารอ้างอิง

1. กรมควบคุมโรค สำนักกระบาดวิทยาเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์.สถานการณ์ผู้ป่วยเอดส์ และผู้ป่วยติดเชื้อที่มีอาการในประเทศ. [Internet]. Available from: http://epid.moph.go.th/epi32_aids.html.
2. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998; 338:853-60.
3. Tungsiripat M, Aberg J. Dyslipidemia in HIV patients. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2005; 72: 1113-20.
4. David MH. and others. Ischemic cardiovascular disease in persons with human immunodeficiency virus infection. Clinical Infectious Disease 2002; 34(1): 98-102.

5. เขียวลักษณ์ เชื้อไผ่, ศศิโสภิน เกียรติบุรณากุล, กำธร มาลาธรรม, สมนึก สังฆานุภาพ. ความผิดปกติของการสะสมไขมันในร่างกาย และภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี และได้รับยาต้านไวรัส J Med Assoc Thai 2007; 90(3).
6. พิงใจ งามอุโฆษ, บรรหาร กอนันตกุล, ปิยะมิตร ศรีธรา และคณะ. แนวทางการดูแลรักษาความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด. สารราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย 2545; 19(6).
7. The Expert Panel. The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). Circulation 2002; 106: 3143-321.
8. Mahalia SD, Nagajyothi, Trujillo ME, et al. Adipocyte, Adipose Tissue, and Infectious Disease. Infectious and Immunity 2007: 1066-78.
9. Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al. Impact of HIV infection and HARRT on serum lipids in men. JAMA 2003; 289: 2978-82.
10. Stein JH. Dyslipidemia in the Era of HIV Protease Inhibitors. Progress in Cardiovascular Disease 2003; 45: 293-304.
11. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body fat abnormalities in HIV-infected adults. N Engl J Med 2005; 352(1): 48-62.
12. Jisun Oh, Robert A Hegele. HIV-associated dyslipidemia- pathogenesis and treatment. Lancet 2007;7:787-96.
13. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Adults Receiving Antiretroviral Therapy-Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. CID 2003; 37: 613-27.
14. Kerr SJ, Duncombe C, Avihingsanon A, et al. Dyslipidemia in Asia population after treatment for two years with protease inhibitor-containing regimens. J Int Assoc Physicians AIDS Care 2007; 6(1): 36-46.
15. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2 a pooled subgroup analysis of data from two randomized trials. Lancet 2007; 369: 1169-78.
16. Sekhar RV, Jahoor F, Pownall HJ, et al. Cardiovascular Implications of HIV-associated Dyslipidemic Lipodystrophy. Curr Atheroscler Rep 2004; 6: 173-9.
17. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. for the DAD Study Group Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2007; 356:1723-35.
18. Martinez E, Azuaje C, Antela A, et al. Effects of switching to ritonavir-boosted atazanavir on HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy with hyperlipidemia[Abstract]. Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2005 Feb 22-25; Boston, Massachusetts; 2005. p. 850.
19. Sension M, Grinsztejn B, Molina J, et al. AI42 4067: Improvement in lipid profiles after 12 weeks of switching to atazanavir from boosted of unboosted protease inhibitors in patients with no previous PI virologic failure and hyperlipidemia at baseline [Abstract]. Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2005 Feb 22-25; Boston, Massachusetts; 2005. p. 858.

20. Visnegarwala F, Maldonado M, Sajja P, et al. Lipid lowering effects of statin and fibrates in the management of HIV dyslipidemia associated with antiretroviral therapy in HIV clinical practice. *J Infect* 2004; 49: 283-90.
21. Gerber MT, Mondy KE, Yarasheski KE, et al. Niacin in HIV-infected individuals with hyperlipidemia.