

Dyslipidemia in HIV-Infected Patients

Aroon Lueangniyomkul, MD

Internal Medicine Department, 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

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

นายแพทย์อรุณ เหลืองนิยมกุล

กลุ่มงานอายุรกรรม สถาบันบำราศนราดูร

บทคัดย่อ

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติได้แก่การมีระดับไขมัน triglyceride, cholesterol และ LDL-cholesterol สูงและระดับ HDL ต่ำ ซึ่งเป็นปัญหาที่พบบ่อยในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสนานระยะเวลาหนึ่ง กลไกการเกิดโรคได้แก่ผลจากตัวไวรัสเอชไอวีเอง พฤติกรรม สุขภาพและโรคประจำตัวอื่นของผู้ป่วย และผลของยาต้านไวรัส การวินิจฉัยภาวะไขมันในเลือดผิดปกติทำได้โดยเจาะเลือดตรวจระดับไขมันในขณะที่ผู้ป่วยอดอาหาร 12 ชั่วโมง ร่วมกับประเมินปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ 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 ได้แก่การควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย การปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสที่มีผลต่อระดับไขมันน้อย การรักษาโรคประจำตัวอื่นที่เป็นโรคร่วมในตัวผู้ป่วยที่มีผลต่อความผิดปกติของไขมันในเลือด และ การรักษาทางยาโดยเลือกใช้ยาลดไขมัน

คำสำคัญ : ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์(AIDS, HIV-infected patients), ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ(dyslipidemia), NCEP ATP III

บทนำ

เอดส์(Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS) เป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี(Human Immunodeficiency Virus, HIV)⁽¹⁾ จากรายงานและการประมาณการณ์ในประเทศไทยของกระทรวงสาธารณสุขมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์เมื่อปี2550 ที่ยังมีชีวิตอยู่508,300 ราย การศึกษาทางระบาดวิทยาในประเทศไทย คาดว่ามีผู้ติดเชื้อใหม่17,000 รายต่อปีแนวโน้มของผู้ป่วยเอดส์และเสียชีวิตด้วยโรคเอดส์ลดลงกว่าในอดีตที่ผ่านมา เนื่องจากการรักษาผู้ป่วยเอดส์ด้วยยาต้านไวรัสทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น

⁽²⁾ ยาต้านไวรัสได้ลดอัตราการป่วย อัตราการตาย และเพิ่มการอยู่รอดของผู้ป่วยเอชไอวีพบว่ามีความสำเร็จอย่างมากโดยเฉพาะประเทศที่เข้าถึงยากดังกล่าว เช่น ⁽³⁾ ในประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งผู้ป่วยได้รับต้านไวรัสแล้ว อัตราการตายลดลงเกือบ 4% ในปีค.ศ. 2000 - 2001 ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและเอดส์และในช่วง 6 ปีที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีซึ่งรับยาต้านไวรัสมีอัตราการตายลดลงเกือบ 70% หนึ่งในประชากรที่ติดเชื้อเอชไอวีมีชีวิตอยู่ได้นานขึ้น กลับพบว่าโรคไม่ติดเชื้อ (non medical HIV) กลับเป็นสาเหตุการตายของคนเหล่านี้เพิ่มมากขึ้นในประเทศสหรัฐอเมริกาแทน เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น

^(3,4) ปัจจัยเสี่ยงด้านโรคหัวใจมีหลายปัจจัยร่วมกัน ซึ่งปัจจัยเสี่ยงบางอย่างไม่สามารถเปลี่ยนแปลงแก้ไขได้เช่น การมีอายุมาก การมีประวัติ

ในครอบครัวเป็นโรคหัวใจก่อนวัยอันควร แต่ปัจจัยเสี่ยงบางอย่างสามารถแก้ไขได้ได้แก่การรับประทานอาหารไม่เหมาะสม การสูบบุหรี่ การไม่ออกกำลังกาย การมีโรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน การมีระดับไขมันในเลือดสูง หากได้รับการดูแลพฤติกรรมสุขภาพอย่างถูกต้อง รักษาโรคร่วมอื่นและดูแลรักษาภาวะไขมัน ในเลือดผิดปกติให้ได้ตามเป้าหมาย จะช่วยป้องกันความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ทางหนึ่งในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงเช่นเดียวกับผู้ป่วยไขมันผิดปกติในเลือด ที่ไม่ติดเชื้อทั่วไป

ความผิดปกติของภาวะไขมันในเลือดกำลังเป็นปัญหาที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี⁽⁵⁾ และได้รับยาต้านไวรัส สำหรับประเทศไทยการศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่โรงพยาบาลรามารัตน์ดีโดยประเมินทางคลินิกถึงความผิดปกติของการสะสมไขมัน และตรวจเลือดหาภาวะไขมันในเลือดสูง พบว่าไม่มีความแตกต่างของลักษณะทางคลินิกพื้นฐานระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีความผิดปกติของการสะสมไขมันในร่างกาย แต่พบว่าชนิดของยาต้านไวรัสและการพบปริมาณไวรัสที่น้อยจนตรวจนับไม่ได้ มีความชุกของภาวะไขมันในเลือดสูงมากถึงร้อยละ 53.6

(6,7)

นิยามของระดับไขมันในเลือดผิดปกติ

ระดับไขมันผิดปกติในเลือดผิดปกติเป็นภาวะที่ร่างกายมีระดับไขมันในเลือดต่างไปจากเกณฑ์ที่เหมาะสม เป็นผลให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะ

หลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ซึ่งเป็นพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นกับหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่และขนาดกลาง โดยมีลักษณะสำคัญ คือ การหนาตัวของผนังชั้นในสุดของหลอดเลือด จากการสะสมไขมันที่ผนังหลอดเลือด ก่อให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดได้ทำให้เลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อต่างๆ ไม่เพียงพอ และทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) ตามมา ที่พบบ่อยได้แก่โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease) โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease) และโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease) นอกจากนี้ยังอาจก่อให้เกิด ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันได้ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดมีได้หลายรูปแบบ 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. ระดับไขมันผิดปกติแบบใดแบบหนึ่งข้างต้นร่วมกัน 2 อย่างขึ้นไป

(3,4,7)

บทบาทของไขมัน triglyceride ต่อการเกิด atherosclerosis นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดเนื่องจากภาวะ triglyceride ในเลือดมักพบร่วมกับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ของโรคหลอดเลือดหัวใจ แต่ผู้ที่มีระดับ triglyceride สูงในเลือดควบคู่กับระดับ HDL-C ต่ำในเลือด มีอัตราเสี่ยงต่อการ

เกิดโรคหัวใจขาดเลือดเพิ่มขึ้น

ปัจจัยที่มีผลต่อระดับไขมัน

1. ตัวผู้ป่วยเอง

1.1 โรคทางกรรมพันธุ์ เช่น familial hypercholesterolemia, familial combined hyperlipidemia เป็นต้น ทำให้ร่างกายมีระดับไขมันในเลือดสูงขึ้นตั้งแต่กำเนิดเป็นโรคทางกรรมพันธุ์ชนิดหนึ่ง ซึ่งไม่ขอกว่าร้อยละยี่สิบ ในบทความนี้

1.2 เพศและเชื้อชาติ เพศและเชื้อชาติอาจมีอิทธิพลต่อผลของไขมันโดย Kumar และคณะ⁽³⁾ ได้เปรียบเทียบสูตรยา 3 สูตร (ได้แก่ zidovudine-lamivudine-abacavir, zidovudine-lamivudine-nefinavir และ stavudine-lamivudine-nelfinavir) พบว่า เมื่อเปรียบเทียบยาในสูตรเดียวกัน ผู้ป่วยหญิงที่ได้ nefinavir มีระดับ LDL-C มากกว่าผู้ชาย นอกจากนี้ยังมีระดับ LDL สูงขึ้นอย่างมากโดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มผู้ป่วยหญิงที่ได้สูตร stavudine-lamivudine-nelfinavir และยังพบอีกว่าผู้ป่วยผิวดำ มีแนวโน้มที่จะเพิ่มระดับ LDL-C มากกว่าคนผิวขาว ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีเชื้อชาติละตินอเมริกา (Hispanic) มีแนวโน้มจะมีระดับ triglyceride สูง แต่มีผู้ท้วงติงว่า การศึกษาของ Kumar นี้ยังไม่น่าเชื่อถือ เนื่องจาก จำนวนกลุ่มผู้ป่วยยังไม่สามารถเป็นตัวแทนของ คนส่วนใหญ่ได้⁽⁷⁾

1.3 พฤติกรรมในชีวิตประจำวัน

เช่น การเลือกรับประทานอาหารที่มีไขมันสูง การไม่ออกกำลังกาย หรือการนั่งหรือยืนอยู่กับที่

เป็นส่วนใหญ่มีผลทำให้ระดับไขมันสูงกว่าผู้

ออกกำลังกายและเลือกรับประทานอาหารที่มีไขมันต่ำกว่า

2. ความผิดปกติของไขมันเนื่องจากการติดเชื้อเอชไอวี

(8)

เมื่อมีการติดเชื้อและขบวนการอักเสบในร่างกายทำให้เกิดปฏิกิริยาตอบสนองซึ่งนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของไขมันและ metabolism ของ lipoprotein ชนิดต่างๆ พบว่ามีระดับ triglyceride ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นจากการเพิ่มการสังเคราะห์ VLDL เพิ่มขึ้น ซึ่งมาจากการสลายของเซลล์ไขมัน (adipocytes) การเพิ่มการ

สังเคราะห์ไขมันขึ้นใหม่จากตับ และลดการกำจัด VLDL ลง เนื่องจากการลดลงของเอนไซม์บางชนิด และเป็นที่ชัดเจนว่า adipocytes เป็นเซลล์ที่มี

บทบาทสำคัญอย่างมากในการควบคุมสมดุลของพลังงานในร่างกายและยังส่งผลต่อระบบภูมิคุ้มกันด้วย adipocytes เก็บไขมันในรูปแบบของ triglyceride และ cholesterol ester ในรูปแบบ

ของหยดไขมัน เมื่อมีการสร้างเพิ่มขึ้นและลดการใช้ข้างต้นจึงทำให้ระดับ triglyceride สูงขึ้น

(3,9,10,11)

ความผิดปกติของระบบไขมันในร่างกายพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการติดเชื้อเอชไอวีมาเป็นระยะเวลานาน ส่วนที่สังเกตพบเห็นได้อย่างชัดเจน คือการเปลี่ยนแปลงของการสะสมไขมันในร่างกาย (fat distribution) พบว่ามีระดับไขมัน triglyceride สูง สัมพันธ์กับผู้ติดเชื้อเอชไอวีเป็นระยะเวลานานและในระยะท้ายของโรค (advanced HIV) ซึ่งเกิดก่อนการได้รับยาต้านไวรัสเสียอีก นอกจากนี้ยังมีการเพิ่มขึ้นของการสร้าง

very-low-density lipoprotein (VLDL) และ

ลดการกำจัดไขมันดังกล่าวลดลง ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงสาเหตุการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว แต่คาดว่าอาจเกี่ยวข้องกับผลของการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีโดยตัวมันเอง การเปลี่ยนแปลงสารเคมีบางชนิด เช่น cytokines รวมถึง IFN-alpha หรือการเพิ่มขึ้น

ของ apolipoprotein E ทำให้ metabolism ของไขมันในร่างกายผิดปกติไปจากเดิมและกระตุ้นขบวนการ atherosclerosis มีการศึกษาติดตามผู้ป่วยติดเชื้อมีรายงานว่าช่วงที่มีการติดเชื้อเอชไอวีก่อนรับการรักษาพบว่าร่างกายผู้ป่วยมีระดับ HDL ลดลง ระดับ total cholesterol และไขมัน LDL ต่ำ เมื่อได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในระยะหนึ่งพบว่าระดับ total cholesterol และ ไขมัน LDL เพิ่มขึ้น แต่ระดับ HDL ยังคงต่ำอยู่

3. ความผิดปกติของไขมันอันเนื่องมาจากการรักษาผู้ป่วยเอชไอวี (Treatment-associated lipid disorder)

(12)

ภาวะไขมันในเลือดสูงกำลังเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีที่รับยาต้านมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านอย่างมากโดย พบว่ามีไขมัน triglyceride, LDL สูง และ HDL ต่ำ

ความรุนแรงของภาวะไขมันผิดปกติและลักษณะเฉพาะเจาะจงของลักษณะไขมัน (lipid profile) แตกต่างกัน โดยยาต้านไวรัสในกลุ่มเดียวกัน ทำให้ไขมันในเลือดผู้ป่วยต่างกัน และมีความแตกต่างกันในคนละกลุ่ม พบว่าผู้ป่วยที่กินยาต้านทุกคนไม่ได้มีภาวะไขมันในเลือดสูงทุกราย แสดงว่าปัจจัยของตัวผู้ป่วยเองก็เป็นบทบาทสำคัญที่จะทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูง

3.1 ยากลุ่ม Nucleoside reverse

(3,12,13)

transcriptase inhibitors (NRTIs)

ได้แก่ abacavir, didanosine, emtricitabine (ไม่มีในประเทศไทย), lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine (ไม่มีในประเทศไทย), และ zidovudine ซึ่งผลของยา กลุ่มนี้มีความแตกต่างกันอย่างหลากหลายไม่เป็นไปในแนวทางเดียวกัน ซึ่งอาจเป็นอะไรบางอย่าง ทำให้ปฏิกิริยากัน เช่น stavudine ทำให้ total cholesterol, LDL-C และ triglyceride เพิ่มขึ้น ส่วน tenofovir พบว่าแทบจะไม่มีผลต่อระดับไขมัน เมื่อเทียบกับยาในกลุ่ม NRTIs อื่น มีงานวิจัย

ของ Cheng และคณะ⁽³⁾ พบว่าหลังรับการรักษาที่ 24 สัปดาห์ระดับ Total cholesterol ลดลง 17.5 mg/dl ในกลุ่มที่ได้ tenofovir เมื่อเทียบกับยาหลอกลดลง 3.8 mg/dl ระดับ triglyceride ลดลง 24 mg/dl ใน tenofovir และ ในยาหลอกลดลง 3.4 mg/dl และเมื่อสลับกลุ่มผู้ป่วย ซึ่งเดิมรับยาหลอกมารับยา 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

(3,12,13)

transcriptase inhibitors (NNRTIs)

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ delavirdine, efavirenz และ nevirapine ประเทศไทยมีเพียง 2 ตัวหลัง เท่านั้น โดยพบว่า efavirenz เพิ่ม HDL และ cholesterol และมีข้อมูลเปรียบเทียบพบว่าผู้ได้รับ nevirapine มีการเพิ่ม triglyceride เล็กน้อย เพิ่ม HDL มากกว่ามากเมื่อเทียบกับผู้ได้รับ efavirenz

3.3 ยากลุ่ม Protease inhibitors

(3,12,13)

(PIs)

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, saquinavir, darunavir, fosamprenavir, tipranavir (2 ตัวหลังยังไม่มีการจำหน่ายในประเทศไทย) โดยทั่วไปยากลุ่ม Protease inhibitor (PI) ทำให้ระดับ total cholesterol และ triglyceride เพิ่มขึ้น เคยมีรายงานว่าระดับ triglyceride สูงกว่า 1,000 mg/dl ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน Carr และคณะ⁽³⁾ รายงานว่าระดับ total 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 ทำการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเอชไอวี ที่ได้รับยากลุ่ม PI มีระดับ total cholesterol เพิ่มขึ้น 15% และ triglyceride เพิ่มขึ้น 25% หลัง ได้รับยากลุ่ม PI 3 - 6 เดือน

(12,13)

ยากลุ่ม PI แต่ละตัวมีคุณสมบัติ แตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ตามภาวะไขมันผิดปกติ อาจมีความแตกต่างกันจากการใช้ยาในกลุ่มนี้แต่ ละตัว เช่น ritonavir ทำให้ triglyceride เพิ่มขึ้นอย่างมาก พบว่าผู้ที่ได้รับ 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 triglyceride เลย ส่วนdurunavir ⁽¹⁵⁾ ซึ่งเป็นยาใหม่เพิ่ง approved และจำหน่ายในปี2007 ยังต้องติดตามข้อมูลการในต่อไป

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

การรักษาโรคติดเชื้อ HIV กับการเพิ่มความเสี่ยงด้านโรคหัวใจ ^(16,17)

แม้ว่าตัวโรค HIV เอง และการได้รับยาต้านไวรัส จะมีความสัมพันธ์กับภาวะไขมันผิดปกติ ก็ตาม แต่ก็ไม่มีใครอธิบายได้อย่างชัดเจนว่าสิ่งนี้อาจจะเกี่ยวข้องกันและนำไปสู่การเกิดโรคหัวใจ ได้หรือไม่เนื่องจากธรรมชาติของโรคหัวใจนั้นการ

ที่โรคจะดำเนินไปจนเกิดลักษณะอาการของโรคหัวใจ

ต้องใช้เวลานานกว่าจะเกิดโรค แม้เราว่าการรักษา HIV มีความสัมพันธ์กับการทำให้ภาวะไขมันผิดปกติ แต่ก็ยากที่จะระบุได้ชัดเจนว่าเกี่ยวข้องกับโรคหัวใจ ตัวอย่างการศึกษาของ Kaiser ⁽³⁾ มีกลุ่มผู้ป่วย ติดเชื้อ HIV มีอัตราการเกิดทั้งโรคหัวใจ และ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดมากกว่า 5,000 ราย ซึ่ง มีความสำคัญทางสถิติอย่างมาก ในช่วงการศึกษา ระยะเวลา 3 ปี2001 - 2004 พบว่า ในจำนวนนี้ ร้อยละ 22 ผู้ป่วยเริ่มได้รับยาลดไขมัน และ ร้อยละ 27 ได้ยาต้านไวรัสในสูตรที่ประกอบด้วย atazanavir ทำให้มีการใช้ยา stavudine ลดลง จาก

48% เป็น 17%

อย่างไรก็ดีพบว่าการมีภาวะไขมันในเลือดสูงเป็นเวลานานในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีสัมพันธ์กับการมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิด atherosclerosis และเส้นเลือดหัวใจขาดเลือดได้ ตัวอย่างจากการศึกษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์กว่า 23,000 ราย ตั้งแต่ปีค.ศ. 1999 ใน the D.A.D. Study ⁽¹⁷⁾ ซึ่งมีผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับและผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสแล้ว โดยผู้ที่ได้รับยาต้านได้รับ NRTI 82%, NNRTI 35%, PI 69% พบว่าผู้ป่วย 42% มีภาวะไขมันสูง 23% มีภาวะ lipodystrophy และ มีผู้ป่วย 277 ราย เกิด myocardial infarction โดยเสียชีวิตถึง 79% การเกิด myocardial infarction สัมพันธ์กับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส โดยมีrelative risk 1.94 เท่า เมื่อรับยาต้าน มากกว่า 1-2 ปีและเพิ่มขึ้นเป็น 4.38 เท่า เมื่อ รับยาต้านมานานกว่า 6 ปี

การประเมินผู้ป่วย ^(6,7,12,13)

การจัดระดับความเสี่ยงของผู้ป่วยเป็นสิ่งที่ต้องทำ สิ่งแรกที่ต้องประเมินคือตรวจ fasting lipoprotein profile ของผู้ป่วยโดยอดอาหาร 12 ชั่วโมงเพื่อตรวจไขมันอันประกอบด้วย total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol และ triglyceride เมื่อทราบค่าของ lipid profiles แล้วควรนำมาจัดแบ่งตามระดับความเสี่ยง ดัง ตารางที่1

(6,7)

ตารางที่1 เกณฑ์ตัดสินภาวะของระดับไขมันในเลือดผิดปกติ

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

เมื่อประเมินความเสี่ยงโดยดูระดับไขมัน
แล้วยังต้องสืบค้นหาปัจจัยเสี่ยงด้านอื่นๆ นอก
จากพิจารณาระดับ LDL-C เพื่อกำหนดบุคคล

ที่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ต่อการเกิดโรคหัวใจและ
หลอดเลือด ดังตารางที่2

(6,7,13)

ตารางที่ 2. ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ นอกจากระดับ LDL-C ที่ต้องนำมาพิจารณาเป้าหมายการรักษา

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 ปีขึ้นไป เพศหญิง อายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไป)

หมายเหตุเบาหวานไม่ได้นำมา แสดงไว้เนื่องจากถือว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญมีน้ำหนักมากกว่า ถ้ามีโรคเบาหวานถือว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในอนาคตเท่ากับผู้ที่ไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจอยู่แล้วเรียกว่า Coronary Heart Disease risk equivalent (CHD risk equivalent)

* ถ้า HDL-cholesterol ≥ 60 mg/dl ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงลบ ถ้ามีให้นำมาหักลบปัจจัยเสี่ยงข้ออื่นออกได้ 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 ที่เริ่มให้การรักษา ด้วยปรับพฤติกรรม	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 ตารางแล้วจะจัดแบ่ง ผู้ป่วยตามความเสี่ยงจากการนับปัจจัยเสี่ยงออก เป็น 3 ระดับ ซึ่งในแต่ละระดับจะมีLDL-cholesterol เป้าหมายที่ต้องรักษาต่างกันไปตามตารางที่3 ผู้ที่มีระดับความเสี่ยงสูงสุด คือผู้ที่มี

โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease, CHD) และ CHD risk equivalents ซึ่งหมายถึงเสี่ยงต่อการเกิด coronary events ที่สำคัญเทียบเท่าผู้ป่วย CHD ประกอบด้วย ⁽⁷⁾

1. ผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดแข็ง (atherosclerotic disease) รูปแบบอื่นอยู่แล้ว ได้แก่ peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, และ symptomatic carotid artery disease)
2. ผู้ป่วยโรคเบาหวาน
3. มีปัจจัยเสี่ยงที่นำมาคำนวณแล้วมีความเสี่ยงในการเกิด CHD ใน 10 ปีข้างหน้ามากกว่า ร้อยละ 20 % (10-year risk for CHD > 20%)

การประเมินความเสี่ยงเพื่อหาความเสี่ยงในการเกิด CHD ใน 10 ปีข้างหน้า ^(7,13) (10-year risk) ทำได้โดยใช้Framingham risk scoring ซึ่งสามารถหาข้อมูลได้จาก internet (<http://hin.nhlbi.nih.gov/atpiii/calculator.asp>) จะเห็นว่าเมื่อพิจารณาจากปัจจัยเสี่ยง หากมีความเสี่ยงเกินร้อยละ 20 ในเวลา 10 ปีจะถือว่ามีความเสี่ยงสูงสุด ต้องรักษา ให้ LDL-cholesterol ลงมาต่ำกว่า 100 mg/dl ถ้า หากความเสี่ยงต่ำกว่าร้อยละ 20 จะจัดอยู่ในกลุ่ม ที่2 ซึ่งต้องรักษาให้LDL-cholesterol ลงมา ต่ำกว่า 130 mg/dl และหากความเสี่ยงต่ำ หรือ ระดับความเสี่ยงต่อ CHD ในเวลา 10 ปีต่ำกว่า ร้อยละ 10 จึงรักษาให้ LDL-cholesterol ลง ต่ำกว่า 160 mg/dl ก็พอ

(7,13)

ผู้ป่วยที่มีLDL-C สูงหรือไขมันใน เลือดสูงในรูปแบบอื่นๆ ควรจะได้รับการประเมิน ทางคลินิกหรือทางห้องปฏิบัติการเพื่อดูว่ามีโรค ที่อาจทำให้ไขมันในเลือดสูงผิดปกติ(Secondary dyslipidemia) อยู่หรือไม่ก่อนที่จะเริ่มให้ ยาลดระดับไขมันในเลือด สาเหตุของ secondary hyperlipidemia ได้แก่

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

เมื่อกำจัดสาเหตุของ secondary hyperlipidemia ออกไปได้หรือได้รับการรักษาอย่าง เหมาะสมแล้ว เป้าหมายของการให้LDL-lowering therapy เพื่อเป็น primary prevention จะถูก กำหนดขึ้นมาจากกลุ่มความเสี่ยงของผู้ป่วยราย นั้น ๆ ดังตารางที่3

แนวทางการดูแลรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในผู้ป่วยเอชไอวี

1. อาหารและการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม

(6,7,12,13)

การดำเนินชีวิต

ผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดสูงทุกรายควรได้รับคำแนะนำในการปฏิบัติตัวในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการดำเนินชีวิตจากแบบแผนเดิมที่

(3,12,13)

ให้ผลในการรักษา (Therapeutic lifestyle change; TLC) กับผู้ป่วยทุกราย โดยมีหัวข้อสำคัญๆ ดังนี้

1. ลดการรับประทานไขมันอิ่มตัว (saturated fats) ให้น้อยกว่าร้อยละ 7 ของปริมาณแคลอรี รวมต่อวัน และลดการรับประทาน cholesterol ให้เหลือน้อยกว่าวันละ 200 มิลลิกรัม สำหรับ polyunsaturated fat และ monounsaturated fat รับประทานได้ไม่เกินร้อยละ 10 และ 20 ของปริมาณแคลอรีรวมตามลำดับ การรับประทาน unsaturated fat จะช่วยลด triglyceride และเพิ่ม HDL-cholesterol ได้

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

3. ลดน้ำหนักตัวในผู้ที่น้ำหนักมากเกินไป เพื่อให้น้ำหนักตัวอยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน

4. เพิ่มการออกกำลังกาย โดยเริ่มออกกำลังกายแต่น้อยและค่อยๆ เพิ่มขึ้น ควรออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมออย่างน้อย 3 ครั้ง/สัปดาห์ ระยะเวลาพอ (30 - 45 นาที) ความหนักของการออกกำลังกายพอเหมาะ ทุกครั้งต้องมีการ อุ่นเครื่อง (warm up) ก่อนและผ่อนคลาย (cool down) หลังการออกกำลังกาย

พบว่า การควบคุมอาหารและออกกำลังกาย ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี สามารถลดระดับ cholesterol ได้ 5-15% และลด triglyceride ได้ 21%⁽²⁵⁾

2. การปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัส

เนื่องจากสาเหตุของภาวะไขมันในเลือด

ผิดปกติจากยาต้านไวรัส ส่วนใหญ่มาจากสูตรยากลุ่ม PI (ยกเว้น atazanavir) ซึ่งมีการเพิ่มขึ้นของ LDL, cholesterol และ triglyceride โดย พบว่า lopinavir/ritonavir > nelfinavir, amprenavir > indinavir, saquinavir > atazanavir และยาในกลุ่ม NNRTIs โดยพบ ว่า efavirenze มีการเพิ่มขึ้นของ HDL และ triglyceride ซึ่งในระยะยาว efavirenze มีผล มากกว่า nevirapine แต่โดยรวมยากลุ่ม NNRTIs มีผลต่อไขมันน้อยกว่ายากลุ่ม PI สำหรับยากลุ่ม NRTIs พบว่า stavudine ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ triglyceride และอาจมีการเพิ่มขึ้นของ LDL และ cholesterol ด้วย โดย stavudine > zidovudine > tenofovir ดังนั้นการเริ่มต้นเลือกยาต้านไวรัสอาจเลือกใช้สูตรยาต้านที่มีผลน้อย ต่อระดับไขมัน โดยเลือกยาที่ไม่ใช่กลุ่ม PI (ยกเว้น atazanavir) และ stavudine ส่วนในรายที่เคย รับประทานและมีผลข้างเคียงต่อระดับไขมันในเลือด อาจพิจารณาเลือกยาที่ผลต่อระดับไขมันน้อย โดย ทั้งนี้ต้องพิจารณาถึงประสิทธิภาพของยาดังกล่าว ที่ยังสามารถให้ผลการรักษาโดยกตระดับ ไวรัสในเลือดให้ยังคงน้อยกว่า 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 แล้วเปลี่ยนมาเป็น

ritonavir-boosted atazanavir ทำให้ triglyceride ลดลง 43% และ non-high density lipoprotein (non-HDL) cholesterol ลดลง 24% เมื่อเปลี่ยนยามาครบ 12 เดือน⁽¹⁸⁾ ในการศึกษา อีกกลุ่มหนึ่งเปรียบเทียบกับผู้ป่วย 119 ราย ที่ใช้ PI กลุ่มอื่นเหมือนเดิมกับผู้ป่วย 127 ราย ที่เปลี่ยน มาใช้ unboosted atazanavir เมื่อครบ 12 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ atazanavir มี low density lipoprotein (LDL) cholesterol ลดลง 15% และ triglyceride ลดลง 34.6% ตัวอย่างสำหรับประเทศไทยซึ่งมีข้อจำกัดของงบประมาณ การใช้ยาสูตรพื้นฐานคือ GPO- vir (ซึ่งประกอบด้วย lamivudine-stavudine-nevirapine) สำหรับรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี และเอดส์เป็นยาที่มีประสิทธิภาพมากและผล

ข้างเคียงน้อย เมื่อผู้ป่วยเริ่มอาการดีขึ้น แข็งแรงขึ้น ตรวจระดับไวรัสในเลือดน้อยกว่า 50 copies/mL อาจพิจารณาเปลี่ยนยาเป็น GPO-Z (ซึ่งประกอบด้วย lamivudine-zidovudine-nevirapine) เพื่อลดผลข้างเคียงต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติอันเนื่องมาจาก stavudine

3. การใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด

หลังจากได้ขจัดสาเหตุของระดับไขมันในเลือดสูง รวมทั้งให้การรักษาโดยการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายเป็นระยะเวลา 3 - 6 เดือนแล้วหากพิจารณาปรับสูตรยาต้านไวรัส หรือ บางรายไม่สามารถปรับเปลี่ยนสูตรยาได้ด้วยเหตุผลบางอย่าง และระดับไขมันในเลือดยังสูงเกินเป้าหมายที่กำหนดไว้จึงพิจารณาใช้ยาเพื่อลดความผิดปกติของระดับไขมัน

(7)

ตารางที่ 4 การเลือกใช้ยาเพื่อลดระดับไขมันในเลือดตามรูปแบบไขมันที่ผิดปกติ

ชนิดและระดับไขมันสูงในเลือด			กลุ่มยาที่เลือกใช้	ยากลุ่มที่อาจใช้ทดแทนได้
LDL-C	TC	TG		
130 - 190 มก/ดล	200 – 400 มก/ดล	ปกติ	- Statins - Bile acid sequestrant - Nicotinic acid	- Fibrates - Nicotinic acid analogue - Probucol
		สูงไม่เกิน 400 มก/ดล	- Statins + Fibrates - Nicotinic acid	- Fibrates - Nicotinic acid analogue
		สูงเกิน 400 มก/ดล	- Fibrates + Statins - Nicotinic acid + Statins	- Nicotinic acid analogue ± Statins - Fish oil concentrate ± Statins
เกิน 190 มก/ดล	เกิน 400 มก/ ดล	ปกติ	- Statins + Bile acid sequestrant	- Statins ± Probucol
		เกิน 200 มก/ดล	- Statins + Fibrates - Statins ± Nicotinic acid	- Statins ± Nicotinic acid analogue
ต่ำกว่า /เท่ากับ 130 มก/ดล	ต่ำกว่า /เท่ากับ 200 มก/ดล	สูงเกิน 400 มก/ดล	- Fibrates - Nicotinic acid	- Nicotinic acid analogue

หมายถึง ใช้กลุ่มใดกลุ่มหนึ่งโดยเลือกกลุ่มหน้าเป็นหลัก หรือใช้ร่วมกัน

แนวทางการเลือกใช้ยาที่เหมาะสมนั้นต้องพิจารณาชนิดและความรุนแรงของระดับไขมันที่ผิดปกติในเลือดโดย NCEP ATP III เน้นการลดระดับ LDL-cholesterol เป็นอันดับแรกกรณีที่ไขมัน triglyceride น้อยกว่า 400 mg/dl หาก triglyceride สูงกว่า 400 mg/dl จึงค่อยพิจารณาการรักษา triglyceride เป็นอันดับแรก และอาจพิจารณาใช้ยา fibrates หรือ niacin ร่วมกับยา statins เนื่องจากมีการศึกษาทางคลินิกสนับสนุน

ว่ายาทั้งสองช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิด CHD ได้ เมื่อใช้ร่วมกับ statins แนวทางการเลือกใช้ยาแสดงไว้ในตารางที่ 4

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

(25)

ตารางที่5 ผลของยาต่อระดับไขมันชนิดต่าง ๆ

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: ไม่เปลี่ยนแปลงหรือ เพิ่มขึ้น	- ระคายเคืองระบบทางเดินอาหาร - 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%	- อาการวูบวาบและแดงตามผิวหนัง - ยูริคในเลือดสูงหรือภาวะ - อาการผิดปกติระบบย่อยอาหาร - เกิดพิษต่อตับ	Absolute: โรคตับเรื้อรัง โรคเกาต์ Relative: เบาหวาน ยูริคในเลือดสูง ผลกระทบต่ออาหาร	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	ยังไม่มีรายงานผลของ coronary events หรือ mortality

1. HMG CoA reductase inhibitors ข้างเคียงน้อย ยากลุ่มนี้ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย มี 5 ชนิด ได้แก่ fluvastatin, pravastatin, หรือ statins simvastatin, atorvastatin และ rosuvastatin เป็นยาควบคุมระดับไขมันในเลือดที่ใช้กันบ่อยมากที่สุด เนื่องจากมีประสิทธิภาพดีและผล ใช้ในการลดระดับ LDL-C ได้ 50% และ

triglyceride ได้ 25% ขึ้นอยู่กับขนาดของการรักษา
 ยากลุ่ม statin มักใช้เป็นตัวแรกในการรักษา
 isolated hypercholesterolemia หรือมีระดับ
 LDL-C สูง ร่วมกับ triglyceride 200-500 mg/dl
 อาการข้างเคียงพบตับอักเสบ สำหรับ myopathy
 พบได้น้อย ยา statin ถูก metabolize โดย
 cytochrome P450 ดังนั้นหากใช้ร่วมกับยาที่ยับยั้ง
 cytochrome P450 เช่น ^(12,20) ยาท้านไวรัสบางตัว
 ในกลุ่ม PI จะทำให้เพิ่มระดับของ statin ใน
 เลือดทำให้เกิดผลข้างเคียงง่ายขึ้น พบว่าใช้
 saquinavir/ritonavir ร่วมกับ simvastatin ใน
 อาสาสมัครปกติทำให้ระดับ statin เพิ่มขึ้น ในเลือด
 ถึง 30 เท่า จึงควรเริ่มด้วยขนาดยาน้อยๆ ก่อน พบว่า
 fluvastatin, rosuvastatin และ pravastatin มีผล
 ต่อ cytochrome P 450 น้อยกว่า simvastatin
 มาก และมีการใช้ rosuvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัม
 ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 16 รายที่ได้ยาด้าน
 กลุ่ม PI เป็นหลัก ติดตามนาน 24 สัปดาห์พบว่ามี
 ระดับไขมัน cholesterol และ
 triglyceride ลดลง 21.7 และ 30.1 เปอร์เซ็นต์
 ตามลำดับ ⁽²⁴⁾

2. Fibrin acid derivatives หรือ fibrates
 เป็นยาที่ลดระดับ triglyceride ได้ 41-
^(12%) 50% และลด LDL ได้ 22-25% ได้แก่ gemfibrozil,
 fenofibrate, bezafibrate ผลข้างเคียงที่พบบ่อย
 คือ อาการระบบทางเดินอาหาร ใช้เป็นตัวแรก ในผู้
 มี isolated hypertrigly-
⁽²⁰⁾ ceridemia ปัจจุบันพบว่าการใช้ยาลดไขมัน
 ร่วมกันระหว่าง statin และ fibrate ในการลด
 ระดับไขมันในผู้ป่วยเอชไอวีพบว่าผลการลด

ระดับไขมันดีกว่าใช้ตัวเดียว แต่อาจพบพิษต่อตับ
 และกล้ามเนื้ออักเสบเพิ่มขึ้นและนำไปสู่การเกิด
 rhabdomyolysis หากใช้ร่วมกับยากลุ่ม statins
 จึงต้องติดตามการทำงานของตับและ creatine
 kinase เป็นระยะ

3. Niacin หรือ nicotinic acid สามารถ
 ลดระดับ LDL-C, triglyceride
 และเพิ่ม HDL ได้พอสมควร แต่ผลข้างเคียง จาก
 การใช้ยาก่อนข้างมากที่สุดคือ อาการแดง และ
 ร้อนวูบวาบ (flushing) รวมทั้งอาการคัน
 (itching) ของผิวหนัง ซึ่งมักทำให้ผู้ป่วยหยุดยา
 นอกจากนี้อาจทำให้เกิด insulin resistance, การ
 ทำงานของตับผิดปกติและ hyperuricemia
^(21,22) ซึ่งทำให้เกิดโรคเกาต์กำเริบได้ มีรายงานใช้
 extended release-niacin ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี
 ที่มีไขมันในเลือดสูงเป็นเวลา 12 สัปดาห์พบว่า
 สามารถ ลด cholesterol 14%, triglyceride
⁽²³⁾ 20%-34% และใช้ acipimox ซึ่งเป็น nicotinic
 acid analog ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มี
 hypertriglyceridemia ลดได้ 20% อย่างไรก็ตาม
 ผลการศึกษาทางคลินิกน้อยกว่ายากลุ่ม statins อีกทั้ง
 ยังไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเกิดขึ้นค่อนข้าง
 มาก จึงทำให้ nicotinic acid มักถูกใช้เป็นยา เสริม
 มากกว่าการใช้เป็นยาเดี่ยว

4. Bile acid binding resins หรือ bile
 acid sequestrants
 เช่น cholestyramine, colestipol,
 colestevlam ยากลุ่มนี้ลดระดับ cholesterol โดย
 จับกับ bile acid ในลำไส้และยับยั้งการดูดซึม กลับ
 ของ bile acid ที่ distal ileum ผลข้างเคียง

ได้แก่อาการระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องผูก ท้องเฟ้อ ปวดท้อง และแน่นท้อง ข้อมูลการใช้ในผู้ป่วยเอชไอวีมีน้อย ผู้ป่วยที่ได้รับยา statins ในขนาดที่เหมาะสมแล้วยังไม่สามารถลด LDL-C ลงมายังระดับเป้าหมายได้อาจพิจารณาใช้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับ statins ซึ่งทำให้ลด LDL-C ลงได้อีก 10 - 15% และในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา statins ได้ยาในกลุ่มนี้เป็นอีกทางเลือกที่ใช้นั้นได้

5. ยาในกลุ่มอื่นๆ ได้แก่ Cholesterol absorption inhibitor หรือ ezetimibe Ezetimibe ลดระดับ LDL-C โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึม cholesterol ในลำไส้เล็ก ขบวนการเมตบอลิซึมไม่ผ่าน CYP3A4 ใช้เป็นยาเดี่ยวในการลดระดับไขมันได้ประมาณ 15-20% และอาจมีประโยชน์ในผู้ที่ไม่สามารถใช้ statin ได้ มีการใช้ ezetimibe ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ที่ได้ statin แล้วยังไม่ได้ระดับไขมันตามเกณฑ์ NCEP ATP III พบว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจในการลดระดับไขมัน และเมื่อให้ ezetimibe ร่วมกับ ยาในกลุ่ม statins จะลด LDL-C ลงได้เพิ่มขึ้น ร้อยละ 10 - 20% มีความปลอดภัยต่อการรักษา และไม่มีปัญหาเรื่องปฏิกิริยากันระหว่างยา อย่างไร

ก็ตามยังไม่มีรายงานที่ตีพิมพ์ถึงผลในการลด CHD หรือ coronary events จากการให้ ezetimibe ดังนั้นควรเลือกใช้ยากลุ่มอื่นที่มีข้อมูลมากกว่า

ก่อน ส่วน fish oils (omega-3 fatty acid) ช่วยลดระดับ triglyceride 50% เพิ่ม HDL 20% ยังไม่มีรายงานการใช้มากนักในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

แนวทางการเลือกใช้ยาลดไขมันสำหรับการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในผู้ป่วยเอชไอวี ดังตารางที่ 6.

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

2. ระดับ triglyceride > 500 mg/dl ควรเลือกคือ gemfibrozil 600 มิลลิกรัม ให้ ก่อนอาหารครึ่งชั่วโมง เข้า - เย็น หรือ micronized fenofibrate (54 - 160 มิลลิกรัม) วันละครั้ง ยาอื่นที่แนะนำคือ fish oil และ niacin

ตารางที่ 6 คำแนะนำในการเลือกใช้ยาลดไขมันในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส

ความผิดปกติของไขมัน	การรักษา		คำแนะนำ
	ยาหลัก	ยารอง	
มีระดับ LDL-C สูง หรือ Non-HDL-C สูงร่วมกับ Triglyceride 200-500 mg/dl	statin	fibrate หรือ niacin	เริ่มขนาดต่ำและค่อยปรับเพิ่มขนาดยา หากใช้ร่วมกับ CYP3A4 inhibitors(PI) ใช้pravastatin 20-40 มิลลิกรัม/วัน หรือ atorvastatin 10 มิลลิกรัม/วัน, Fibrate อาจเพิ่ม LDL-C, niacin อาจทำให้ภาวะดื้ออินซูลินแย่ลง, การใช้ statin ร่วมกับ fibrate เพิ่มความเสี่ยงเกิด rhabdomyolysis
Triglyceride ≥ 500 mg/dl	fibrate	niacin หรือ fish oil	ใช้ลด triglyceride เป็นเป้าหมายหลัก การเกิดปฏิกิริยากับ fibrate น้อย, gemfibrozil 600 มิลลิกรัม 2 ครั้ง/วัน ,fenofibrate 54-160 มิลลิกรัม/วัน

เมื่อ LDL-C อยู่ในระดับเป้าหมายแล้ว โดยระดับ triglyceride อยู่ในช่วง 150-199 mg/dl ยังไม่จำเป็นต้องได้รับยาเพิ่ม ควรแนะนำให้ผู้ป่วย คุม น้ำหนัก ออกกำลังกายเพิ่มขึ้น แต่หากระดับ triglyceride อยู่ในช่วง 200 - 499 mg/dl ให้ตั้ง non HDL-C ขึ้นเป็นเป้าหมายต่อไปของการรักษา โดยเน้นให้ผู้ป่วย คุม น้ำหนักและออกกำลังกาย เพิ่มขึ้น พร้อมทั้งพิจารณาการใช้ยาซึ่งกระทำได้ 2 วิธี คือ 1) เพิ่มขนาดยา statins ที่ใช้อยู่แล้ว หรือ 2) เริ่มยากกลุ่ม fibrates หรือ niacin เพื่อช่วยลด non HDL-C ให้ต่ำลงเนื่องจากยาทั้งสองจะลด triglyceride พร้อมทั้งเพิ่ม HDL-C ด้วย ดังนั้น non HDL-C จะลดลงได้ดี

ในบางครั้งเมื่อตรวจระดับไขมันในเลือด อาจพบผู้ป่วยมีระดับ triglyceride สูงกว่า 500 mg/dl ซึ่งภาวะนี้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (acute pancreatitis) จึงแนะนำให้ลดระดับ triglyceride ลงมาจนน้อยกว่า 500 mg/dl ก่อน ซึ่งการรักษาประกอบด้วย การ จำกัด อาหารให้ไขมันต่ำ (ไม่เกินร้อยละ 15% ของ ปริมาณพลังงานทั้งหมดต่อวัน) ลดน้ำหนัก เพิ่ม การออกกำลังกาย และใช้ยาลดระดับ triglyceride เช่น ยากลุ่ม fibrates หรือ nicotinic acid จนเมื่อระดับ triglyceride ลดลงมาน้อยกว่า 500 mg/dl จึงกลับมารักษาระดับไขมันในเลือดสูงโดยยัด LDL-C เป็นเป้าหมายแรกของการรักษาตามปกติ

เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด CHD

การติดตามการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไขมัน ผิดปกติในเลือด⁽¹³⁾

ก่อนที่จะให้ยาลดระดับไขมันในเลือด ควรตรวจการทำงานของตับและไตก่อน ถ้าระดับ transaminase (AST, ALT) มีค่ามากกว่า 3 เท่าของ เกณฑ์สูงสุดของค่าปกติ(upper limit of normal) ไม่ควรใช้ยาในกลุ่ม statins และ fibrates สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม statins และมีค่า liver transaminases สูงขึ้นแต่ไม่เกิน 3 เท่า ของค่าสูงสุดของระดับปกติอาจพิจารณาให้ยา ต่อ แต่ต้องตรวจยืนยันผลและติดตาม liver transaminases เป็นระยะจนกว่าจะลดลงจน เป็นปกติแต่หากระดับเอนไซม์สูงมากกว่า 3 เท่า ของค่าสูงสุดของระดับปกติแนะนำให้หยุดยา จนกว่าระดับเอนไซม์จะลดลงสู่ปกติจากนั้นอาจ พิจารณาให้ยาเดิม หรือลองเปลี่ยนเป็นยาตัวอื่น ในกลุ่มเดียวกัน

ถ้าระดับ creatinine มีมากกว่า 2.0 mg/dl ควรลดขนาดยาในกลุ่ม fibrates ลงเนื่องจากยาในกลุ่มดังกล่าวขับออกทางไต หากระดับ creatinine มีค่ามากกว่า 4 mg/dl แนะนำว่าไม่ควรใช้ยาใน กลุ่ม fibrates

การติดตามระดับไขมันในเลือดหลังการรักษา ควรทำหลังให้การรักษาแล้วประมาณ 6 - 12 สัปดาห์ต่อจากนั้นควรได้รับการตรวจระดับไขมันในเลือดทุก 3 - 6 เดือนตามความเหมาะสม

หากมีอาการปวดเมื่อย ตึง หรืออ่อนแรงของกล้ามเนื้อ (myalgia) ควรตรวจระดับ creatinine

phosphokinase (CPK) ด้วย ถ้ามีค่ามากกว่า 10 เท่า บ่งชี้ว่าเกิด myopathy อาจมีการสูงขึ้นของระดับ creatinine ในกระแสเลือดและพบปัสสาวะ มีสีเข้มขึ้นจากการมีmyoglobin สูงในปัสสาวะ เป็น rhabdomyolysis จำเป็นต้องหยุดยาทันที พร้อมกับรับผู้ป่วยเข้ารักษาในโรงพยาบาล เนื่องจาก อาจเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและเสียชีวิตได้

ในกรณีที่ต้องใช้ statin ร่วมกับ fibrate ผู้ป่วยควรมีการทำงานของตับและไตที่อยู่ในเกณฑ์ปกติและควรติดตามระดับ transaminases และ CPK เป็นระยะ เนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด rhabdomyolysis และ hepatitis ได้

หากใช้ยากลุ่ม PI ร่วมกับ statin ควรระวังการใช้ที่ต้องผ่าน cytochrome P 450 เช่น ยากลุ่ม PI กับ simvastatin อาจเพิ่มระดับยา statin ในเลือดได้ 30 เท่า เมื่อเรียงลำดับพบว่า simvastatin > atorvastatin > fluvastatin > pravastatin ส่วน rosuvastatin ข้อมูลการใช้ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีไขมันในเลือดสูงยังน้อย อยู่ ต้องติดตามในระยะยาวต่อไป

สำหรับประเทศไทยซึ่งมีนโยบายการเข้าถึงบริการด้านการรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ภายใต้โครงการประกันสุขภาพพื้นฐาน (30 บาท ช่วยคนไทยห่างไกลโรค โครงการรับยาต้านไวรัสใน NAP) ซึ่งผู้ป่วยสามารถได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีตามแนวทางการรักษาเบื้องต้นและสามารถรับการตรวจเลือดเพื่อติดตามระดับภูมิคุ้มกัน CD4 และปริมาณไวรัสในเลือดเป็นระยะ รวมถึงยังได้รับ การตรวจสุขภาพเพื่อประเมินระดับน้ำตาล การ ทำงานของไต การทำงานตับ และระดับไขมันใน

ร่างกาย ภายใต้การสนับสนุนงบประมาณจำกัด
 แนวทางการเลือกใช้ยาลดไขมันในกลุ่ม statins
 ได้รับการสนับสนุนเพียง simvastatin เท่านั้น
 ส่วนยาในกลุ่ม fibrates ได้รับการสนับสนุนเป็น
 gemfibrozil และ fenofibrate

สรุป

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในผู้ติดเชื้อ
 เอชไอวีมักพบในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส
 มาเป็นเวลานานระยะหนึ่งเป็นภาวะที่พบบ่อยขึ้น
 ในการดูแลรักษาในปัจจุบันซึ่งสัมพันธ์กับการเกิด
 ความเสี่ยงด้านโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น
 แนวโน้มพบในผู้ที่มีภาวะไขมันสูงมาก่อนและชนิด
 ของยาต้านไวรัสเอชไอวีโดยเฉพาะการได้รับยา
 stavudine และ ยาในกลุ่ม PI แนวทางการรักษา
 ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติก็เหมือนกับผู้ป่วย
 ทั่วไปที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงโดยยึดตามแนวทาง
 การรักษาตามคำแนะนำของ NCEP ATP III โดย
 การประเมิน cardiac risk factors แนะนำ lifestyle
 modifications เช่น คุมอาหาร ออกกำลังกาย
 การควบคุมน้ำหนักตัว นอกจากนี้ต้องควบคุมดูแล
 รักษาโรคร่วมอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับภาวะไขมันใน
 เลือดผิดปกติการปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านอย่าง
 เหมาะสมโดยไม่กระทบต่อผลของระดับไวรัสใน
 เลือด และการเลือกใช้ยาลดไขมันซึ่งระมัดระวัง
 เรื่องการทำปฏิกิริยากันระหว่างยา

เอกสารอ้างอิง

1. กรมควบคุมโรค สำนักกระบาดวิทยาเอดส์
 วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

สถานการณ์ผู้ป่วยเอดส์และผู้ป่วยติดเชื้อ
 ที่มีเอดส์ในประเทศไทย [online]. 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 M.H. and others. Ischemic
 cardiovascular disease in persons with
 human immunodeficiency virus
 infection. Clinical Infectious Disease.
 2002; 34(1):98-102.
5. เยาวลักษณ์เชื้อไฟ, ศศิโสภณ เกียรติบุรณกุล,
 กำธร มาลาธรรม, สมนึก สังฆานภาพ.
 ความผิดปกติของการสะสมไขมันในร่างกาย
 และภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยไทยที่
 ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับยาต้านไวรัส. J Med
 Assoc Thai Vol.90 No. 3 2007.
6. พิงใจ งามอุโฆษ, บรรหาร กอนันตกุล,
 ปิยะมิตร ศรีธรา และคณะ. แนวทางการ
 ดูแลรักษาความผิดปกติของระดับไขมัน
 ในเลือด. สารราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย. ปีที่19 ฉบับที่6, 2545.
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, p.1066-1078.
 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 J.H. 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 (1 Sep), p 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 R.V., Jahoor F., Pownall H.J. et al. Cardiovascular Implications of HIV-associated Dyslipidemic Lipodystrophy. *Current Atherosclerosis Report* 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. Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Feb 22-25, 2005; Boston, Massachusetts. Abstract 850.

19. Sension M, Grinsztejn B, Molina J, et al. AI424067: Improvement in lipid profiles after 12 weeks of switching to atazanavir from boosted or unboosted protease inhibitors in patients with no previous PI virologic failure and hyperlipidemia at baseline. Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Feb 22-25, 2005; Boston, Massachusetts. Abstract 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

receiving potent antiretroviral therapy.

Clin Infect Dis 2004;39:419-25.

22. Negredo E., Molto J., Puig J., et al. Ezetimibe, a promising lipid-lowering agent for the treatment of dyslipidaemia in HIV-infected patients with poor response to statins. AIDS 2006 ;20: 2159-64.
23. Hadigan C, Liebau J, Torriani M, et al. Improved Triglycerides and Insulin Sensitivity with 3 Months of Acipimox in Human Immunodeficiency Virus-infected Patients with Hypertriglyceridemia. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(11): 4438-44.
24. Calza L, Colangeli V, Manfredi R, et al. Rosuvastatin for the treatment of hyperlipidemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors: a pilot study. AIDS 2005, 19: 1130-8.
25. Martinez E, Tuset M, Milinkovic A, et al. Management of dyslipidaemia in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. Antiviral therapy 2004;9: 649-663.